



# Synthèse asymétrique de spirohétérocycles : un accès modulaire à des spiroacétals, une approche originale des spiroaminoacétals

Ahmatjan Tursun

## ► To cite this version:

Ahmatjan Tursun. Synthèse asymétrique de spirohétérocycles : un accès modulaire à des spiroacétals, une approche originale des spiroaminoacétals. Chimie thérapeutique. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2006. Français. NNT : 2006CLF21649 . tel-00688834

**HAL Id: tel-00688834**

**<https://theses.hal.science/tel-00688834>**

Submitted on 18 Apr 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**N° d'Ordre : D. U. 1649**

**UNIVERSITE BLAISE PASCAL  
(U.F.R. de Recherche Scientifique et Technique)**

**ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES  
N°:484**

**THESE**

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITE**  
Spécialité : Chimie Organique

Par

**Ahmatjan TURSUN**

Diplômé d'Etudes Approfondies de l'Université de Xin-Jiang (Chine)

**Synthèse asymétrique de spirohétérocycles :**

**un accès modulaire à des spiroacétals, une approche originale de spiroaminoacétals**

**Soutenue publiquement le 18 Mai 2006, devant la commission d'examen :**

**Président :**

BOLTE Jean

Professeur

Université Blaise Pascal - Clermont II

**Rapporteurs :**

KRAUSZ Pierre

Professeur

Université de Limoges

MADESCLAIRE Michel

Professeur

Université d'Auvergne – Clermont I

**Examineurs :**

CANET Isabelle

Maître de Conférences

Université Blaise Pascal - Clermont II

SINIBALDI-TROIN Marie-Eve

Chargée de Recherches - CNRS

Université Blaise Pascal - Clermont II

**Invité :**

JEMINET Georges

Directeur de Recherches Honoraire - CNRS

## REMERCIEMENTS

- ❖ Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Synthèse et Etude de Systèmes à Intérêt Biologique (UMR 6504 du CNRS) dirigé par le Professeur *Jean BOLTE* que je remercie pour m'avoir accueilli.
- ❖ J'exprime ma profonde reconnaissance à Madame *Marie-Eve SINIBALDI-TROIN*, Chargée de Recherche au CNRS, et à Madame *Isabelle CANET*, Maître de Conférences, qui ont bien voulu diriger ce travail. J'ai pu bénéficier de leurs compétences, leurs conseils avisés, rigueur et intégrité scientifiques. Qu'elles veuillent bien trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.
- ❖ J'adresse mes plus sincères remerciements à Monsieur *Michel MADESCLAIRE*, Professeur à l'Université d'Auvergne ainsi qu'à Monsieur Pierre *KRAUSZ* Professeur à l'Université de Limoges d'avoir accepté de juger et de rapporter ce travail.
- ❖ J'adresse mes plus sincères remerciements à Monsieur *Georges JEMINET*, Directeur de Recherche honoraire, qui m'a prodigué son soutien permanent, ses connaissances scientifiques et qui m'a aussi apporté une aide ponctuelle pour la rédaction de ce mémoire.
- ❖ J'exprime ma profonde reconnaissance à Madame *Michelle PRUDHOMME*, Professeur à l'UBP qui m'a accueilli dans son équipe.
- ❖ Je remercie également *Anne-Sophie MARTIN*, Ingénieur d'Etudes et *Bettina ABOAB*, Maître de Conférences pour leur aide en RMN et en modélisation moléculaire.
- ❖ Je remercie vivement Madame *Maria MATULOVA*, Professeur invité, pour son aide qui m'a été très précieuse.
- ❖ Je suis également très reconnaissant envers Monsieur *Henri VESCHAMBRÉ*, Directeur de Recherche honoraire, et Madame *Agnès RAMBOURDIN*, Technicienne, pour leur aide sympathique en synthèse.
- ❖ Je suis fortement reconnaissant à *Fabrice ANIZON*, *Pascale BESSE*, *Bruno COMBOURIEU*, *Anne-Marie DELORT*, *Denise DUGAT*, *Nicole GRANGEMARE*, *Jacques GUYOT*, *Pascale MOREAU*, *Martine SANCELMÉ*, *Mounir TRAIKIA* et toute l'« Amicale du Café » pour leur bonne humeur quotidienne et leur écoute permanente.
- ❖ Je remercie particulièrement les étudiants que j'ai côtoyés et qui ont contribué à rendre la vie au laboratoire très agréable : *Radouane AFFANI*, *Pierre AMATO*, *Fadoua BOUCHIKHI*, *Andrei BUNESCU*, *Elisabeth CONCHON*, *Stéphanie DURAND*, *Marlene GOUBERT*, *Hélène HENON*, *Amina MELHAOUI*, *Samir MESSAOUDI*, *Régis NOUAILLE*, *Mathieu SASSATELLI*, *Stéphane VILA*.
- ❖ Je sais gré à *Jean-Gabriel GOURCY*, Ingénieur de Recherche et à *Régis EGROT*, Technicien de m'avoir fourni en solvants et en spectres RMN durant ces années.

❖ *J'adresse mes remerciements à [Bertrand LEGERET](#), Ingénieur d'Etudes, [Ieng Seng OUK](#), Ingénieur d'Etudes, [Bertrand PERRIN](#), Assistant –Ingénieur, [Fabrice BALAIS](#), Technicien, [Anne-Sophie PODEUR](#), Technicienne, [Stéphanie BONNEFOY](#), Agent technique.*

❖ *A mes parents. A ma femme. A mes chers enfants.*

*Je réserve mes remerciements les plus profonds pour leur soutien permanent, leur aide matérielle et affective. Sans eux ce long travail n'aurait pas été possible.  
Leur pensée ne m'a jamais quitté.*

❖ 我们以人们的目的来判断人的活动。目的伟大，活动才可以说是伟大的。  
– 致心愛的父母，愛妻，愛子。

阿合買提江

❖ *Mening uzun yil qan-ter aqquzup qolgha keltürgen bu netijem aldi bilen meni béqip chong qilghan [ata-anam](#)gha shundaqla talay yillardin béri mening ghemimni yigen, méning xatirjem oqushum üçün özining barlıqini qurban qilghan söyümlük ayalım [Asiye](#)ge we omaq oghullurum [Bextiyar](#), [Daniyar](#)largha we barlıq uruq-tuqqanlirimgha mensup.*

Exmetjan.TURSUN  
2006-yılı Fransiye

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I :</b>	
<i>Synthèses de spiroacétals et de spiroaminoacétals : études bibliographiques</i>	<b>9</b>
<b>I - 1 - Introduction</b>	<b>10</b>
<b>I - 2 - Rappel sur les aspects conformationnel</b>	<b>11</b>
<b>I - 3 - Synthèses récentes de spiroacétals</b>	<b>13</b>
I - 3 - 1 - Spirocyclisations « thermodynamiques »	<b>14</b>
I - 3 - 1 - 1 - Spirocyclisation acido-catalysée d'un précurseur linéaire	<b>14</b>
I - 3 - 1 - 2 - Spirocyclisation acido-catalysée d'un hémicétal	<b>16</b>
I - 3 - 1 - 3 - Spirocyclisation par double addition intramoléculaire de type hétéro-Michael (DIHMA)	<b>16</b>
I - 3 - 2 - Approche vers des spiroacétals de configuration non-anomérique	<b>18</b>
I - 3 - 2 - 1 - Cyclisation réductrice de cyanotétrahydropyranes	<b>18</b>
I - 3 - 2 - 2 - Spirocyclisation induite par le méthanol	<b>20</b>
I - 3 - 2 - 3 - Hydrogénation d'hydroxy $\alpha$ -alcynones	<b>21</b>
I - 3 - 2 - 4 - Alkylation d'une <i>N,N</i> -diméthylhydrazone	<b>21</b>
I - 3 - 3 - Utilisations de la métathèse des oléfines	<b>22</b>
I - 3 - 4 - Autre méthodes	<b>24</b>
I - 3 - 4 - 1 - Utilisation d'hydroxyalcynones	<b>24</b>
I - 3 - 4 - 2 - Spirocyclisation d'éthers d'énol	<b>25</b>
I - 3 - 4 - 3 - Iodospirocétalisation	<b>26</b>
I - 3 - 4 - 4 - Utilisation de réaction de réarrangement	<b>26</b>
I - 3 - 5 - Synthèses sur supports solides	<b>28</b>
<b>I - 4 - Synthèses de spiroaminoacétals</b>	<b>31</b>
I - 4 - 1 - Introduction	<b>31</b>
I - 4 - 2 - Approches du squelette spiroaminoacétal	<b>33</b>
I - 4 - 2 - 1 - Cyclisation oxydative d'énamines	<b>33</b>
I - 4 - 2 - 2 - Cycloaddition dipolaire 1,3	<b>33</b>
I - 4 - 2 - 3 - Traitement d'un 4-céto-hydroxyacide par de l'acétate d'ammonium	<b>34</b>
I - 4 - 2 - 4 - Addition d'un organomagnésien sur un succinimide	<b>34</b>
I - 4 - 2 - 5 - Elimination intramoléculaire d'hydrogène	<b>35</b>
I - 4 - 2 - 6 - Spirocyclisation acido-catalysée	<b>35</b>
<b>CHAPITRE II :</b>	
<i>Synthèse des précurseurs halogénés</i>	<b>38</b>
<b>II - 1 - Introduction</b>	<b>39</b>
<b>II - 2 - Synthèses des acétonides 1a, 1b</b>	<b>41</b>
II - 2 - 1 - Synthèse de <b>1a</b>	<b>41</b>
II - 2 - 2 - Synthèse de <b>1b</b>	<b>43</b>
<b>II - 3 - Synthèse des aminoalcools 2a, 2b, 3a, 3b, 4a et 4b</b>	<b>46</b>
II - 3 - 1 - Synthèse de <b>2a</b>	<b>46</b>
II - 3 - 2 - Synthèse de <b>2b</b>	<b>50</b>
II - 3 - 3 - Synthèse de <b>3a</b>	<b>54</b>

II - 3 - 4 - Synthèse de <b>3b</b> .....	57
II - 3 - 5 - Synthèse de <b>4a</b> .....	60
II - 3 - 6 - Synthèse de <b>4b</b> .....	62
<b>CHAPITRE III :</b>	
<i>Synthèse de spiroacétals</i> .....	65
<b>III - 1 - Introduction</b> .....	66
<b>III - 2 - Résultats</b> .....	68
III - 2 - 1 - Monoalkylation de l'acétone diméthylhydrazone <b>30</b> .....	68
III - 2 - 2 - Synthèse des cétones <b>35</b> et <b>36</b> .....	69
III - 2 - 2 - 1 - Accès aux hydrazones <b>33</b> et <b>34</b> .....	69
III - 2 - 2 - 1 - 1 - Synthèse de l'hydrazone <b>33</b> .....	70
III - 2 - 2 - 1 - 2 - Synthèse de l'hydrazone <b>34</b> .....	71
III - 2 - 2 - 2 - Préparation des cétones <b>35</b> et <b>36</b> .....	71
III - 2 - 3 - Synthèse des spiroacétals <b>39</b> , <b>40</b> , <b>41</b> et <b>42</b> .....	73
III - 2 - 3 - 1 - Accès au motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.....	73
III - 2 - 3 - 2 - Accès au motif 1, 6-dioxaspiro[4.5]décane.....	79
<b>CHAPITRE IV :</b>	
<i>Synthèse de spiroaminoacétals</i> .....	88
<b>IV - 1 - Introduction</b> .....	89
<b>IV - 2 - Résultats</b> .....	90
IV - 2 - 1 - <b>Partie A</b> : Synthèse du motif 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane.....	90
IV - 2 - 1 - 1- Alkylation de <b>32</b> par <b>2b</b> .....	90
IV - 2 - 1 - 2 - Spirocyclisation de <b>48</b> .....	93
IV - 2 - 1 - 3 - Alkylation de <b>32</b> par <b>3b</b> .....	99
IV - 2 - 1 - 4 - Spiroannélation de <b>52</b> .....	100
IV - 2 - 1 - 5 - Alkylation de <b>32</b> par <b>4b</b> .....	105
IV - 2 - 2 - <b>Partie B</b> : Approche des motifs 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane, 7-aza-1-oxaspiro[5.4] décane et 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane .....	106
IV - 2 - 2 - 1 - Motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane.....	106
IV - 2 - 2 - 1 - 1 - Alkylation de <b>31</b> par <b>2b</b> .....	106
IV - 2 - 2 - 1 - 2 - Spiroannélation de <b>56</b> .....	109
IV - 2 - 2 - 1 - 3 - Alkylation de <b>31</b> par <b>4b</b> .....	111
IV - 2 - 2 - 1 - 4 - Spiroannélation de <b>66</b> .....	113
IV - 2 - 2 - 2 - Motif 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane.....	114
IV - 2 - 2 - 2 - 1 - Essais d'alkylation de <b>32</b> par <b>2a</b> .....	114
IV - 2 - 2 - 2 - 2 - Essais d'alkylation de <b>32</b> par <b>3a</b> .....	115
IV - 2 - 2 - 3 - Motif 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane .....	116
IV - 2 - 2 - 3 - 1 - Essai d'alkylation de <b>31</b> par <b>2a</b> .....	116
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	121
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	127
<b>ANNEXE : TESTS BIOLOGIQUES</b> .....	187

# **INTRODUCTION**

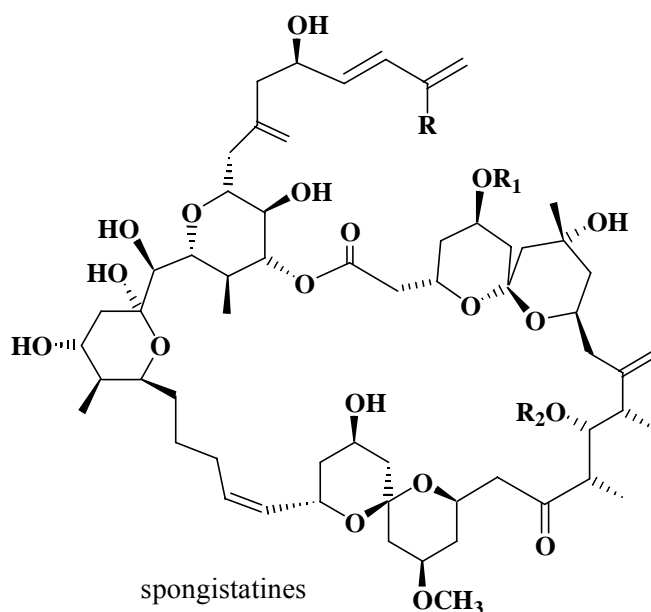


Les acétals ont été très largement étudiés et constituent des intermédiaires synthétiques importants.<sup>1</sup> On les trouve fréquemment dans la nature, notamment sous la forme de structures cycliques stables de type spiranique.

Depuis les premiers travaux sur les spiroacétals les plus simples, entrant dans la constitution de phéromones d'insectes<sup>2</sup>, ce domaine d'investigation a connu un grand développement. De nombreuses molécules à activités pharmacologiques variées ont été découvertes dans cette famille dite des « polycétides », issues de sources différentes : plantes, bactéries, champignons, organismes marins. La complexité des structures mises en évidence, véritables défis pour les chimistes, a entraîné une activité de recherche importante orientée vers la mise au point de synthèses totales.

On peut citer comme exemples :

- les spongistatines, famille de macrolides marins<sup>3</sup> (antitumoraux vis-à-vis d'une grande variété de lignées cellulaires humaines cancéreuses<sup>4</sup>)



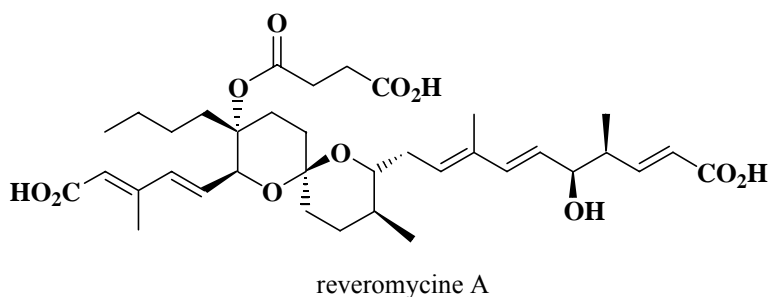
<sup>1</sup> a) K.H. Büchel, J. Falbe, H. Hagemann, M. Hanack, D. Klamann, R. Kreher, H. Kropf, M. Regitz, E. Shauman dans *HoubenWeyl Methoden der Organischen Chemie*, Editeur H. Hagemann et D. Klamann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**, E14a/2; b) S. Pawlenko, S. Lazng-Fugmann dans *HoubenWeyl Methoden der Organischen Chemie*, Editeur H. Hagemann et D. Klamann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, E14a/3.

<sup>2</sup> Y. Q. Tu, A. Hübener, H. Zhang, C. J. Moore, M.T. Fletcher, P. Hayes, K. Dettner, W. Francke, C.S.P. McErlean, W. Kitching, *Synthesis* **2000**, 13, 1956-1978.

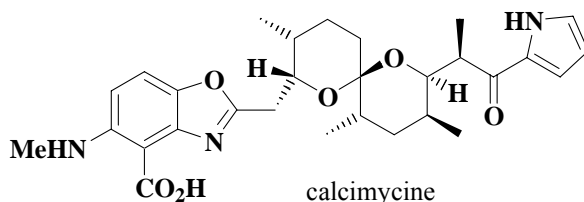
<sup>3</sup> C.K. Lau, S. Crumpler, K. Macfarlane, K. Macfarlane, F. Lee, C Berthelette, *Synlett* **2004**, 13, 2281- 2286 et références citées.

<sup>4</sup> G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 812-821.

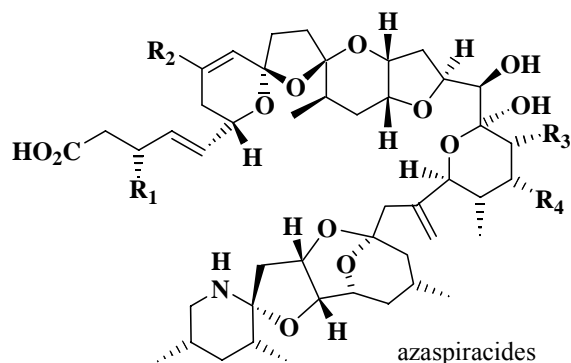
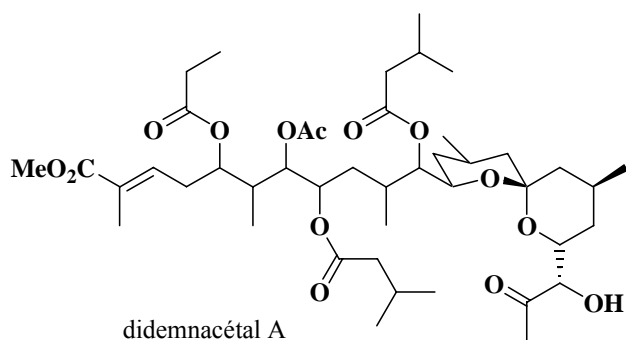
- les révéromycines<sup>5</sup> (inhibiteurs du facteur épidermique de croissance ou EGF<sup>6</sup>)



- les antibiotiques polyéthers carboxyliques<sup>7</sup> comme la calcimycine,<sup>8</sup> étudiée au laboratoire (transporteurs transmembranaires de cations)



- les didemnacétals<sup>9</sup> et les azaspiracides<sup>10</sup> (inhibiteurs de la protéase du HIV1)



<sup>5</sup> M. El Sous, D. Ganame, P.A. Tregloan, M.A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3001-3004 et références citées.

<sup>6</sup> Pour une revue récente sur les récepteurs EGF : I.A. McCay, K.D. Brown dans « *Growth Factors and Receptors : A Practical Approach* », University Press : New York, **1998**.

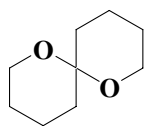
<sup>7</sup> M.M. Faul, B.E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407-2473.

<sup>8</sup> S. Vila, I. Canet, J. Guyot, G. Jeminet, *J. Chem. Res. (B)*, **2002**, 634-637 et références citées.

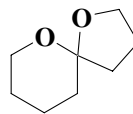
<sup>9</sup> Y. X. Jia, B. Wu, X. Li, S. K. Ren, Y. Q. Tu, A.S.C. Chan, W. Kitching, *Org. Lett.* **2001**, 3, 847-849.

<sup>10</sup> a) K.C. Nicolaou, P.M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1262-1265;  
b) C.J. Forsyth, J. Hao, J. Aiguade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3663-3667.

Ces enchaînements polyoxygénés contiennent des motifs 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **A** ou 1,6-dioxaspiro[4.5]décane **B**.

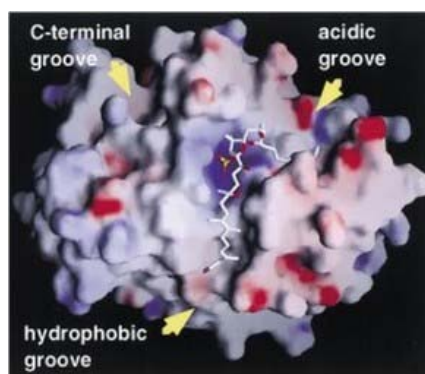
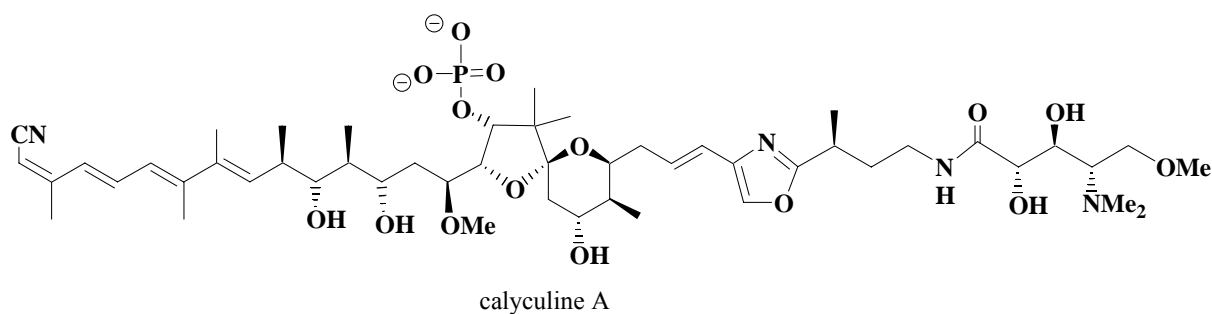


1,7-dioxaspiro[5.5]undécane  
**A**



1,6-dioxaspiro[4.5]décane  
**B**

De tels motifs substitués rigides offrent une stéréochimie en hélice chirale susceptible de jouer un rôle important au cours de l'association qui peut se créer entre la molécule naturelle, dans laquelle ils sont inclus, et un récepteur biologique (protéine ou autre), conduisant à une activité spécifique. Une interaction de ce type a été mise en évidence, par exemple, au cours de l'étude du complexe cristallin<sup>11</sup> entre la calyculine A (cytotoxine marine) et la sous-unité catalytique de la Protein Phosphatase 1 (PP1).

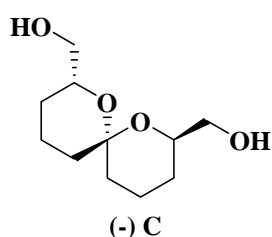


Récemment, une équipe de l'Institut Parker Hughes de St. Paul (U.S.A.), en s'appuyant sur la structure à l'état solide de la  $\beta$ -tubuline et sur des expériences de docking

<sup>11</sup> A. Kita, S. Matsunaga, A. Takai, H. Kataiwa, T. Wakimoto, N. Fusetani, M. Isobe, K. Miki, *Structure*, **2002**, 10, 715-724.

par modélisation moléculaire, s'est intéressée à un pharmacophore simplifié de la spongistatine : le SPIKET P1 **C**<sup>12</sup>.

Ce composé, qui avait été synthétisé antérieurement dans notre laboratoire,<sup>13</sup> provoque une dépolymérisation de la tubuline dans des conditions expérimentales où l'assemblage des microtubules commerciales (issues de cerveaux de bœuf) est favorisé par l'ajout de glycérol. Ce travail a été repris par Amos B. Smith et coll.<sup>14</sup> en y incluant des analogues substitués de **C**. Les tests biologiques effectués par cette équipe indiquent que l'activité sur la tubuline de ce type de structures n'est pas établie.



Cependant, il a été montré que d'autres substrats de structure simple possèdent des propriétés biologiques avérées.

Ainsi, le composé **D**<sup>15</sup> induit l'apoptose de cellules de Jurkat leucémiques (98% d'inhibition à 20  $\mu$ M). Le composé **E** préparé précédemment<sup>16</sup> au laboratoire, apparaît lui comme un inhibiteur faible de l'assemblage en microtubules ( $IC_{50}$  = 76  $\mu$ M).

Des résultats récents viennent conforter l'intérêt porté à ce type de molécules en tant que pharmacophores.

Ainsi, dans une collection de spiroacétals [5, 5] **F** obtenus par synthèse sur support solide, certains dérivés présentent une activité inhibitrice vis-à-vis de phosphatases et agissent

<sup>12</sup> a) H. Huang, C. Mao, S.-T. Jan, F. M. Uckun, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1699-1702; b) F.M. Uckun, C. Mao, A.O. Vassilev, H. Huang, S.-T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541-545.

<sup>13</sup> S. Sauret, A. Cuer, J.-G. Gourcy, G. Jeminet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1995-2000.

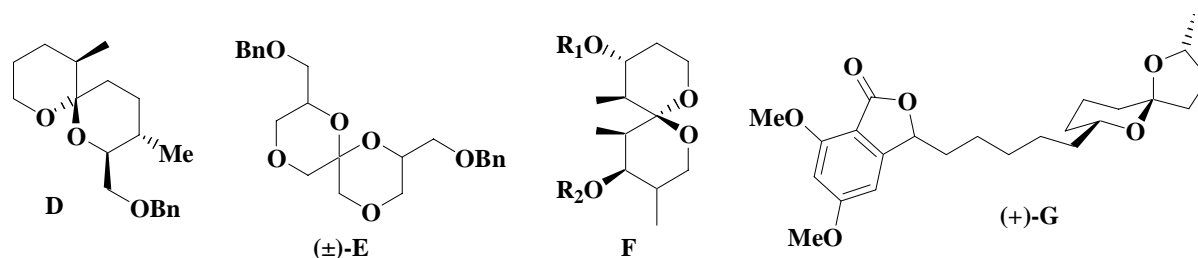
<sup>14</sup> A.B. Smith III, R. M. Corbett, G. R. Pettit, J.-C. Chapuis, J. M. Schmidt, E. Hamel, M. K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2039-2042.

<sup>15</sup> S. Mitsuhashi, H. Shima, T. Kawamura, K. Kikuchi, M. Oikawa, A. Ichihara, H. Oikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2007-2012.

<sup>16</sup> Test réalisé à l'I.C.S.N. de Gif-sur-Yvette par le Dr F. Guéritte (G. Jeminet et coll., travaux non publiés).

comme modulateurs de la formation des microtubules dans des cellules cancéreuses humaines.<sup>17</sup>

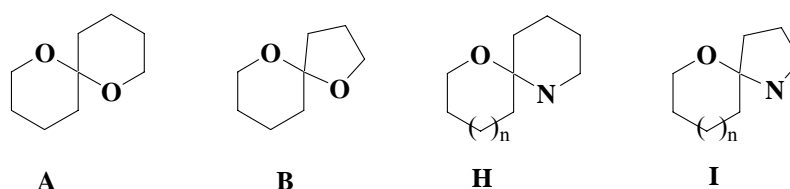
On peut mentionner enfin la (+)-spiroloxine **G**, de structure relativement simple, dont la première synthèse a été mise au point très récemment<sup>18</sup> et qui présente à la fois une activité sur des cellules endothéliales et sur une variété de lignées cellulaires tumorales (notamment cellules HL60 - lymphoblastome et cellules LoVO - adénocarcinome).



L'ensemble de ces données justifie les nombreuses synthèses décrites à ce jour, dans la littérature, pour accéder aux motifs spiroacétaliques **A** et **B**.

Compte tenu de l'expérience acquise au laboratoire dans ce domaine, il nous a semblé intéressant d'élargir les investigations en créant des modèles structuraux nouveaux dans ce secteur de recherche en développement. Dans le cadre d'un programme axé, à moyen terme, sur la préparation de nouveaux substrats anticancéreux, nous nous sommes proposés d'introduire un ou plusieurs atomes d'azote dans la structure spiranique afin d'en étudier les conséquences sur une activité éventuelle.

Dans ce travail, nous avons souhaité mettre au point des méthodes de synthèses de spiroacétals **A** et **B**, qui soient de plus transposables à des spiroaminoacétals **H** et **I**.



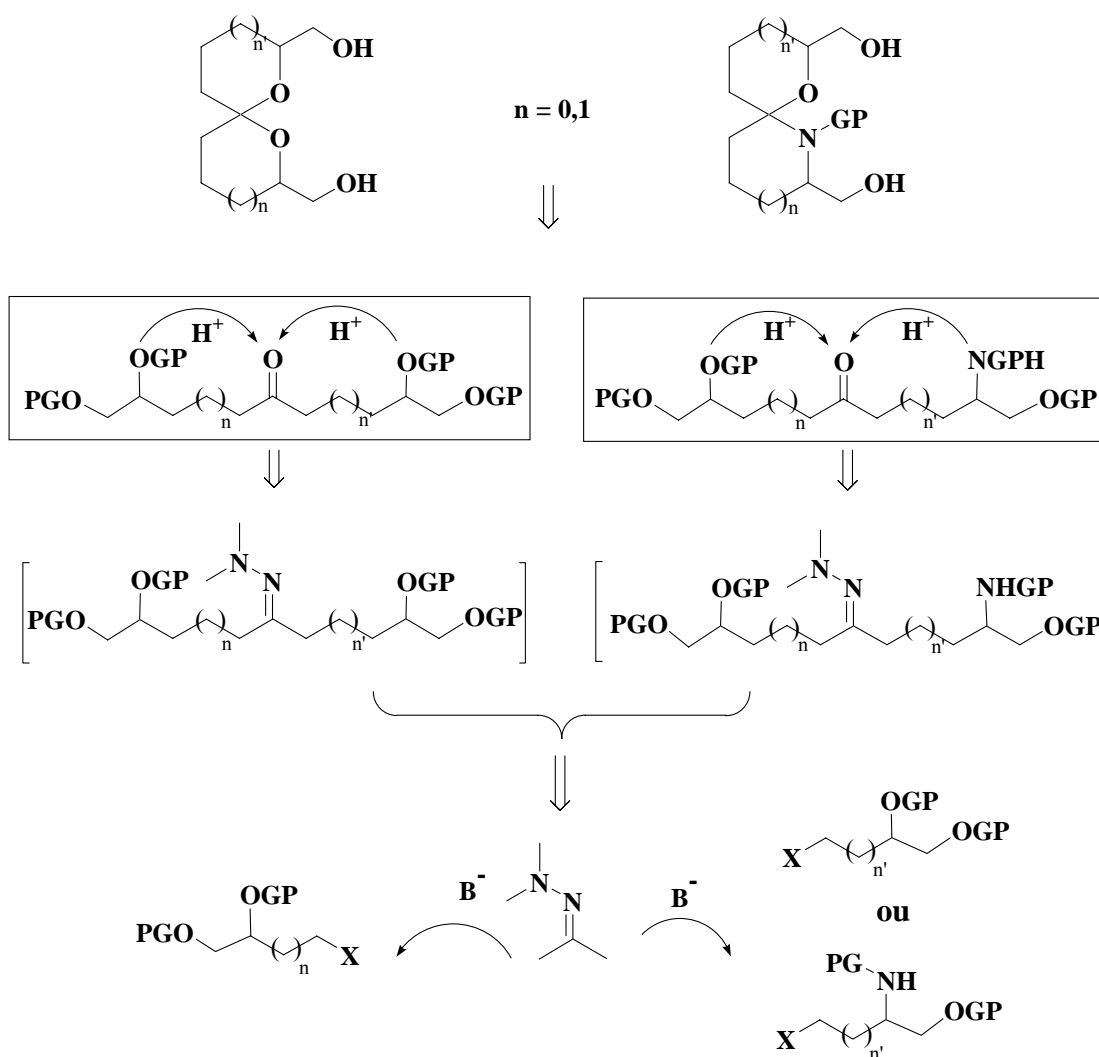
<sup>17</sup> O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T.U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4773-4788.

<sup>18</sup> a) J.E. Robinson, M.A. Brimble, *Chem Comm.* **2005**, 1560-1562; b) A. Bava, M. Clericuzio, G. Giannini, L. Malpezzi, S. Valdo Meille, G. Nasini, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2292-2296 et références citées.

Dans le schéma rétrosynthétique retenu (*vide infra*), nous avons choisi d'accéder aux squelettes spiraniques par une **étape clé de déprotection-spirocyclisation** d'une cétone substituée en position terminale :

- i) soit par des diols protégés par des groupements acétonides, précurseurs de cycles oxygénés,
- ii) soit par des  $\beta$ -aminoalcools protégés orthogonalement, précurseurs de cycles azotés.

Cette cétone est elle-même issue de l'alkylation itérative de l'acétone diméthylhydrazone par des dérivés halogénés dont la préparation a été mise au point au préalable. Les hydrazones mono- et dialkylées intermédiaires ne sont pas isolées et la cétone clé (encadrée sur le schéma) est ainsi obtenue, après déprotection en milieu acide, en trois étapes successives et une purification finale.



L'accès aux composés cyclisés s'effectue ainsi en un maximum de quatre étapes à partir de l'acétone diméthylhydrazone, dont deux ne nécessitent aucune purification.

La synthèse des adduits halogénés est, elle, réalisée en partant du pool chiral d'acides aminés commerciaux.

La modularité de cette approche autorise la modification de la taille des cycles spiraniques ( $n = 1$  - cycle à six chaînons,  $n = 0$  - cycle à cinq chaînons) et de leur nature (oxygénée ou azotée) et devrait permettre ultérieurement une introduction aisée de substituants sur ces cycles, par substitution soit des synthons halogénés, soit de l'hydrazone de départ. De plus, les bras hydroxyméthyles en  $\beta$  du carbone spiranique constituent d'excellents précurseurs d'éventuelles chaînes latérales, analogues à celles présentes dans les substrats naturels.

Dans le premier chapitre de ce mémoire, compte tenu du nombre de travaux publiés, nous présentons un résumé des méthodes de synthèse de spiroacétals décrites dans la littérature ces trois dernières années, en complément des revues bibliographiques publiées antérieurement. Nous décrivons également les quelques voies de préparation de spiroaminoacétals publiées à ce jour.

Le deuxième chapitre se rapporte à la préparation des synthons iodés nécessaires aux alkylations de l'acétone diméthylhydrazone.

La mise au point de la synthèse des enchaînements linéaires, dont la cyclisation conduit aux spiroacétals, fait l'objet du troisième chapitre.

L'approche vers les spiroaminoacétals est abordée dans le quatrième chapitre.

Les nouvelles perspectives offertes à la suite de ce travail de synthèse sont examinées dans la conclusion.

La description détaillée des produits nouveaux synthétisés, étayée par leurs analyses spectroscopiques, est relatée dans la partie expérimentale et les premiers résultats des tests biologiques sont décrits en annexe.

**CHAPITRE I :**  
**synthèses de spiroacétals et de spiroaminoacétals :**  
**études bibliographiques**



## I - 1 - Introduction

Chronologiquement, les premiers exemples de substances naturelles dont les structures contiennent des spiroacétals, proviennent de plantes. Ce sont certaines sapogénines (parties aglycones de saponines) constituées d'un squelette stéroïdique, ou des éthers d'énol spirobicycliques avec des substituants porteurs de chaînes acétyléniques.

Selon Perron et Albizati,<sup>19</sup> le domaine a pris véritablement son essor au début des années 1970 à propos d'autres métabolites. Cette mise au point consacrée à la chimie des spiroacétals publiée en 1989 constitue encore une référence qui est régulièrement citée par tous les auteurs. Deux autres revues bibliographiques antérieures à celle-ci,<sup>20</sup> n'ont pas eu le même retentissement.

Parmi toutes les familles de composés naturels qui ont donné lieu à des développements importants en synthèse totale, avec des approches innovantes, on peut citer particulièrement les phéromones d'insectes<sup>21</sup> et les antibiotiques polyéthers carboxyliques, ionophores d'origine bactérienne dont l'ensemble des stratégies de synthèses a été relaté récemment dans une revue.<sup>22</sup>

Le domaine connaît actuellement un regain d'intérêt, notamment avec la découverte de nouvelles familles de polycétides d'origine marine, de bactéries ou de champignons. Certains de ces composés présentent des activités pharmacologiques remarquables mais leur exploitation s'avère problématique (toxicité, production...) et justifie la recherche menée sur des modèles structuraux spiroacétaliques susceptibles de porter encore une activité.

Les synthèses décrites ces dernières années ont été réunies dans une publication en 2003.<sup>23</sup> Compte tenu du nombre de travaux publiés, en nette croissance, particulièrement en 2005, il nous a semblé intéressant d'effectuer une mise à jour pour la période non couverte par cette publication, à savoir 2002-2006.

---

<sup>19</sup> F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1617-1661.

<sup>20</sup> a) A.F. Kluge, *Heterocycles* **1986**, 24, 1699-1740; b) T.L.B. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3309-3362.

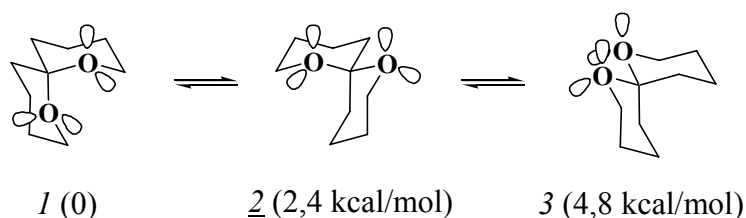
<sup>21</sup> a) M.T. Fletcher, W. Kitching, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 789-828; b) W. Francke, W. Kitching, *Curr. Org. Chem.*, **2001**, 5, 233-251; c) Y.Q. Tu, A. Hübener, H. Zhang, C.J. Moore, M.T. Fletcher, P. Hayes, K. Dettner, W. Francke, C.S.P. McErlean, W. Kitching, *Synthesis*, **2000**, 13, 1956-1978; d) P.Y. Hayes, M.T. Fletcher, S. Chow, M.J. McGrath, Y.Q. Tu, H. Zhang, N.L. Hungerford, C.S.P. McErlean, J.E. Stok, C.J. Moore, J.J. DeVoss, W. Kitching, *Chirality*, **2003**, 15, S116-S127.

<sup>22</sup> M.M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407-2473.

<sup>23</sup> K.T. Mead, B.N. Brewer, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 227-256.

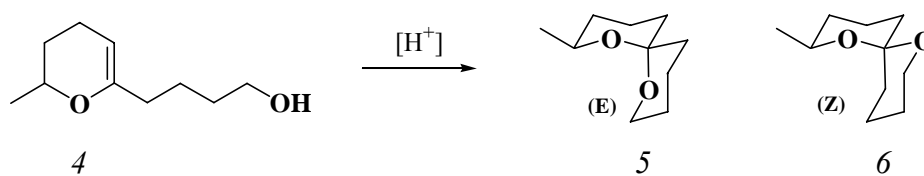
## I - 2 - Rappel sur les aspects conformationnels

Dans un travail de pionnier sur les conformations préférentielles des spiroacétals [6,6]undécane, Deslongchamps et coll.<sup>24a</sup> ont montré que le 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane existait exclusivement sous la forme 1.



Les énergies relatives calculées englobent les effets stériques (déstabilisants) et stéréoélectroniques ou anomères (stabilisants). Le conformère 1 a deux oxygènes qui possèdent un doublet d'électrons antipériplanaires à une liaison C-O (double effet anomère), 2 n'en a qu'un seul et 3 aucun (les deux derniers sont dits de configuration non-anomérique).

S'intéressant à la cyclisation d'éthers d'énol hydroxylés par catalyse acide<sup>23b</sup> tel que 4, le même groupe a établi que, sous contrôle thermodynamique, seul le conformère le plus stable 5 est formé alors que, sous contrôle cinétique, un rapport 3:2 des isomères 5/6 est obtenu.



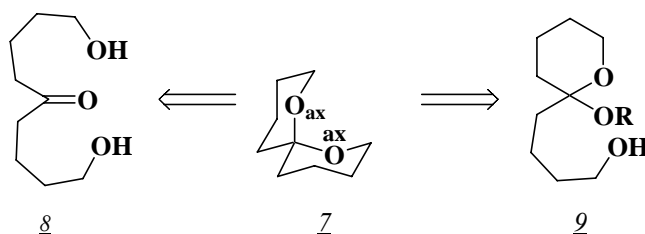
La nomenclature *E* et *Z* mentionnée est assez fréquemment utilisée. Elle a été proposée à l'origine par Kitching<sup>25</sup> et permet de définir la position du substituant dans un cycle par rapport à la liaison C-O de l'autre cycle. Cela revient à considérer la position *cis* (*Z*) ou *trans* (*E*) des deux substituants par rapport au plan du cycle considéré.

L'extension à plus de deux substituants ou à des cycles de différentes tailles est possible mais moins pratique.

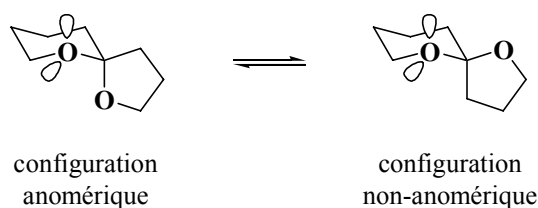
<sup>24</sup> a) P. Deslongchamps, D.D. Rowan, N. Pothier, G. Sauvé, J.K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1105-1121; b) N. Pothier, S. Goldstein, P. Deslongchamps, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 604-620 et références citées.

<sup>25</sup> W. Kitching, J.A. Lewis, M.V. Perkins, R. Drew, C.J. Moore, V. Schurig, W.A. Koenig, W. Francke, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3893-3902.

La formation préférentielle de l'isomère le plus stable axial-axial 7 par spirocyclisation d'un précurseur linéaire ( $\alpha,\omega$ -dihydroxycétone 8) ou d'un hémicétal préformé 9, dans des conditions thermodynamiques, n'a pas été remise en question dans les nombreux travaux qui ont suivi.



De la même manière, la conformation la plus stable des spiroacétals [6, 5]décanes est à nouveau celle pour laquelle le nombre d'interactions anomériques est maximal et où les interactions stériques entre les substituants sont minimisées :

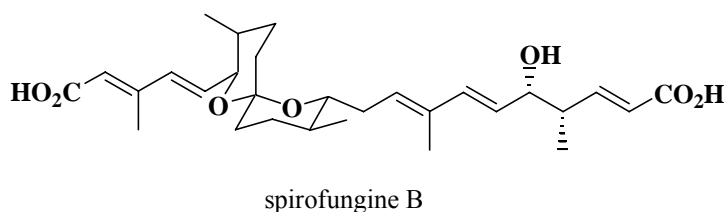
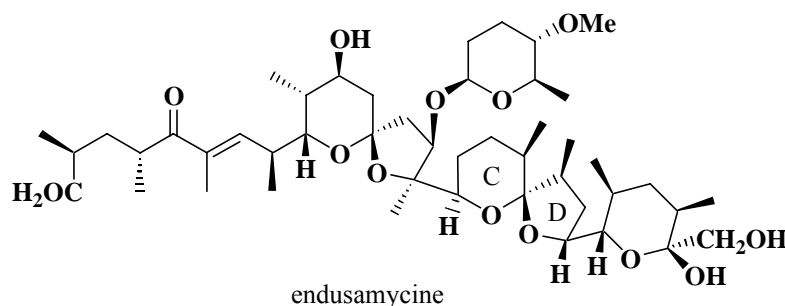


Dans des conditions thermodynamiques de cyclisation, l'obtention de spiroacétals non-anomériques est donc conditionnée à l'existence d'un verrouillage conformationnel (interactions 1,3-diaxiales fortes, liaisons hydrogène intramoléculaires, ...) empêchant le basculement de la structure vers sa forme anomérique.

Ainsi, quelques produits naturels contiennent des spiroacétals avec une seule stabilisation anomérique ou même aucune.

C'est le cas par exemple des antibiotiques de la classe des endusamycines/dianémeycines qui présentent dans leur squelette deux systèmes spiraniques [6, 5] dont l'un a une configuration non-anomérique (cycle CD) ou de la spirofungine B, formée d'un motif spiroacétal [6, 6] de configuration non-anomérique.

Ces spiroacétals non-anomériques, appelés à tort par certains auteurs *contra-thermodynamiques*,<sup>26</sup> sont plus difficiles à obtenir. Leur synthèse a fait l'objet d'une mise au point très récente.<sup>27</sup>



Nous nous proposons de présenter ici quelques travaux en série non-anomérique et de décrire les nouvelles approches de spiroacétals « thermodynamiques » citées dans la littérature récente.

### I - 3 - Synthèses récentes de spiroacétals

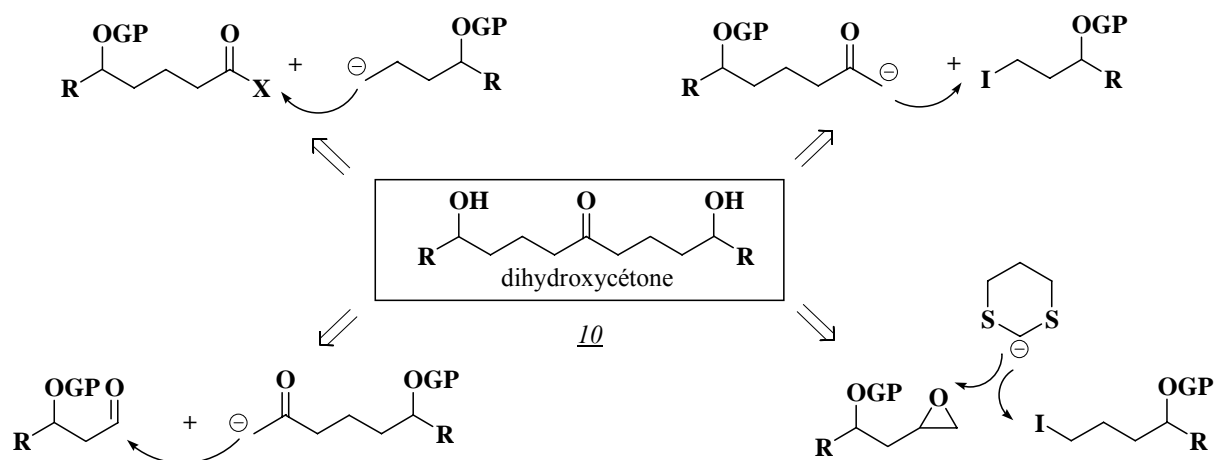
Nous ne reviendrons pas sur les travaux dont l'ensemble est actualisé jusqu'au début de 2002 dans la référence 23 déjà citée mais, nous nous attacherons aux travaux les plus récents de la littérature.

De très nombreux travaux sont basés sur la spirocyclisation thermodynamique d'une dihydroxycétone linéaire 10. Dans ce cas, les conditions de spirocyclisation varient peu. Les développements concernent principalement les stratégies d'accès aux motifs précurseurs. Les

<sup>26</sup> L.R. Takaoka, A.J. Buckmelter, T.E. LaCruz, S.D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 528-529 et références citées.

<sup>27</sup> J.E. Aho, P.M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem Rev.* **2005**, 4406-4440.

approches les plus utilisées conduisant aux dioxaspiro[5.5]undécane *via* la dihydroxycétone 10, sont résumées dans le schéma général ci-dessous :



Il faut mentionner également que de nombreuses autres synthèses empruntent des voies d'accès différentes, parmi lesquelles on peut citer sans être exhaustif :

- les fermentures intramoléculaires de cycles à partir d'hémicétals,
- les additions intramoléculaires sur des doubles liaisons,
- les cascades sur des carbonyles,
- les réactions du type hétéro Diels-Alder...

### I - 3 - 1 - Spirocyclisations « thermodynamiques »

#### I - 3 - 1 - 1 - Spirocyclisation acido-catalysée d'un précurseur linéaire

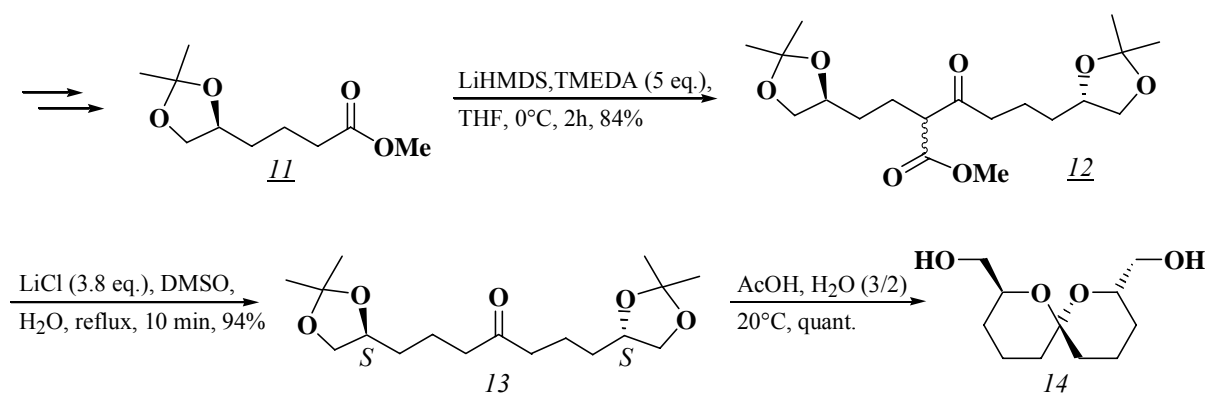
Deux groupes<sup>28,29</sup> ont proposé en 2005 de nouvelles synthèses permettant d'accéder à des 2,8-dialkyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane et à des 2,7-dialkyl-1,6-dioxaspiro[4.5]décane énantiomériquement purs en utilisant un précurseur à chaîne ouverte classique.

Dans le premier travail,<sup>28</sup> la cétone 12 est préparée à partir de l'ester 11 par une autocondensation de Claisen. Après décarboxylation, la forme protégée 13 est isolée. En milieu acide, 13 se cyclise dans des conditions thermodynamiques pour conduire

<sup>28</sup> B. Lastdrager, M.S.M. Timmer, G.A. van der Marel, H.S. Overkleeft, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6195-6198.

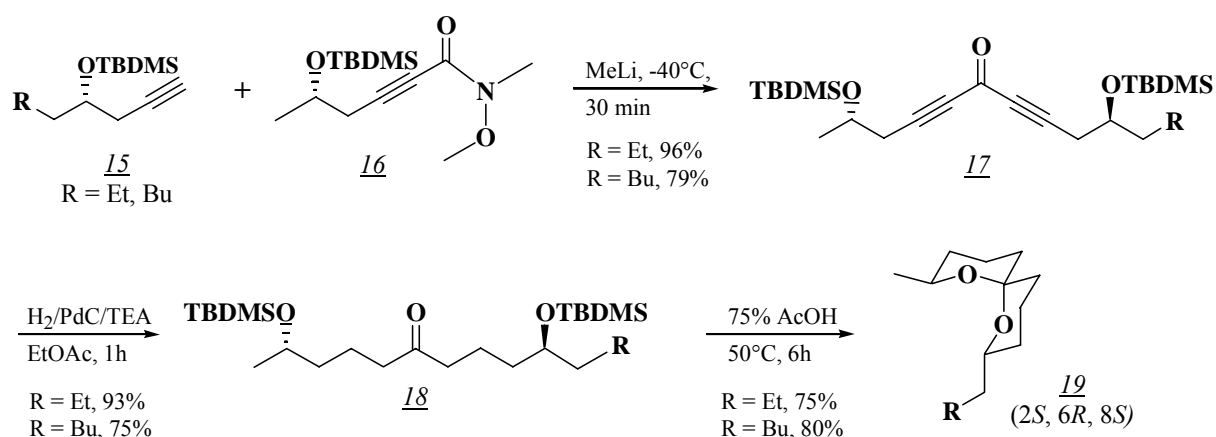
<sup>29</sup> B.D. Schwartz, P.Y. Hayes, W. Kitching, J.J. De Voss, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3054-3065.

exclusivement au bishydroxyméthyl spiroacétal 14. Cette approche permet d'accéder principalement à des 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane symétriques 2,8-fonctionnalisés.



Pour une plus grande flexibilité dans les synthèses orientées vers le marquage au deutérium de phéromones d'insectes, et, afin d'en étudier la biosynthèse, le groupe de Kitching<sup>29</sup> propose une démarche multi-étapes pour préparer la dihydroxycétone 18.

Ainsi, le précurseur diyne 17 est obtenu par addition des alcools homopropargyliques 15 sur l'amide de Weinreb 16. Une hydrogénation catalytique de 17 conduit à 18. Les étapes comprenant l'introduction de la chiralité et les fonctionnalisations ne sont pas détaillées ici.

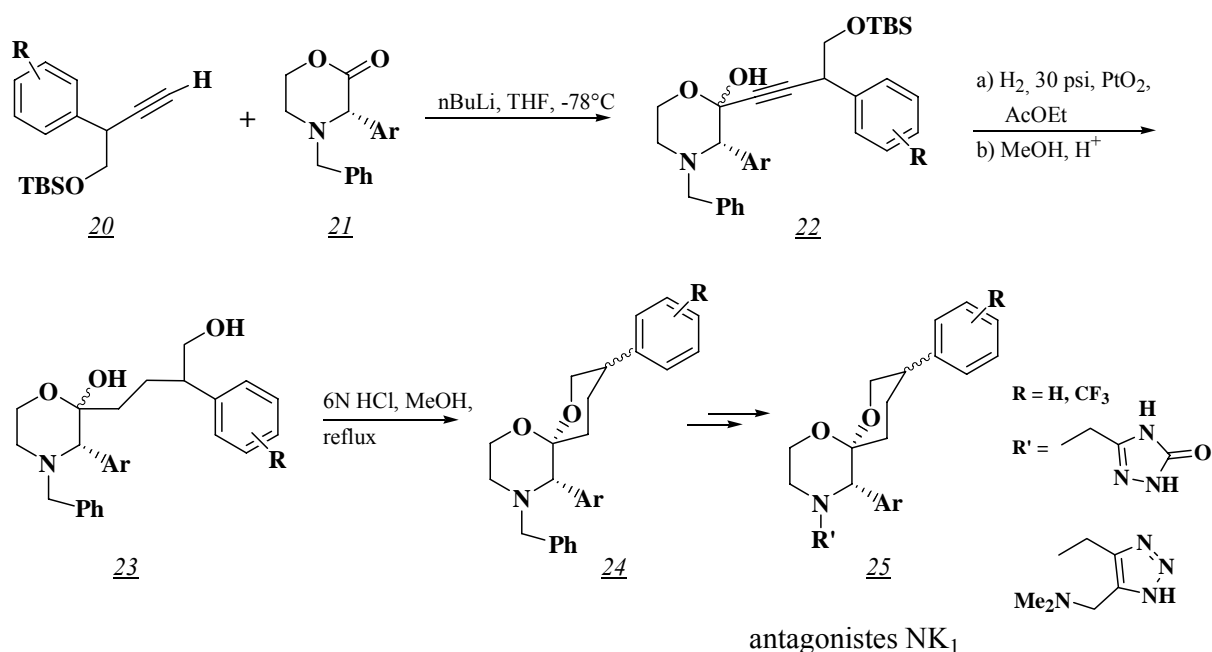


Cette approche permet d'accéder à des spiroacétals non symétriques tels que 19.

### I - 3 - 1 - 2 - Spirocyclisation acido-catalysée d'un hémicétal

Dans le cadre de la recherche de nouveaux pharmacophores, une série d'antagonistes du récepteur NK<sub>1</sub> 25 a été préparée.<sup>30</sup>

Leur synthèse repose sur une cyclisation de l'hémicétal préformé 23 en spiroacétal 24. Le composé 23 est préparé par condensation de l'anion issu de 20 sur une morpholinone 21, suivie d'une hydrogénation et d'une déprotection. Des aménagements ultérieurs fournissent les antagonistes attendus 25.



### I - 3 - 1 - 3 - Spirocyclisation par double addition intramoléculaire de type hétéro-Michaël (DIHMA)

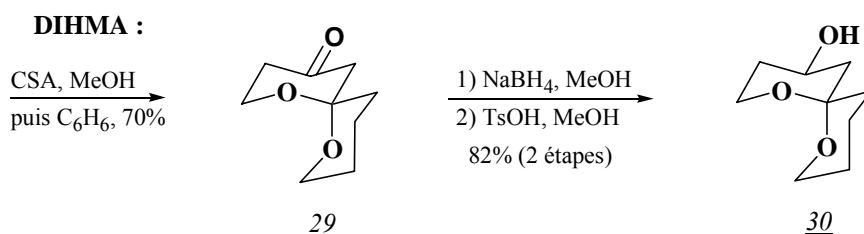
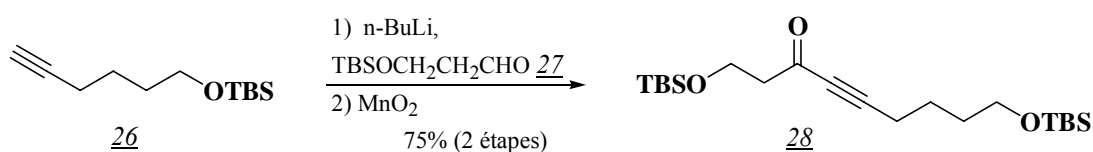
Parmi les nouvelles stratégies, le groupe de Forsyth a utilisé une DIHMA sur une triple liaison pour préparer une phéromone 30.<sup>31</sup>

Ainsi, l'addition du lithien de 26 sur l'aldéhyde 27 conduit à l'alcool propargylique qui est oxydé en ynone 28. En milieu acide, les éthers silylés sont déprotégés. Un changement

<sup>30</sup> E.M. Seward, E. Carlson, T. Harrison, K.E. Haworth, R. Herbert, F.J. Kelleher, M.M. Kurtz, J. Moseley, S.N. Owen, A.P. Owen, S.J. Sadowski, C.J. Swain, B.J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2515-2518.

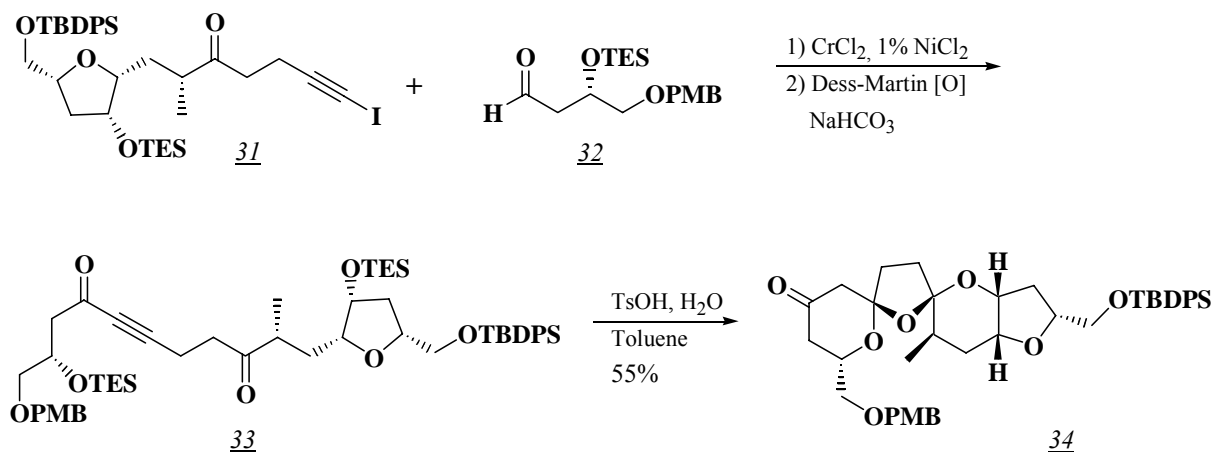
<sup>31</sup> J. Hao, C.J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1-2.

de solvant (benzène), induit la double addition de Michaël libérant le spiroacétal 29. Après réduction et épimérisation en milieu acide, la phéromone 30 est isolée.



Le même groupe a utilisé très récemment cette réaction pour préparer énantiosélectivement un trioxadispiroacétal, enchaînement présent dans le squelette des azaspiracides.<sup>32</sup>

Ainsi, à partir du précurseur linéaire 33, préparé par couplage du dérivé iodé 31 sur l'aldéhyde 32, les auteurs obtiennent, en une étape, le trioxadispiroacétal thermodynamique 34.



<sup>32</sup> L.K. Geisler, S. Nguyen, C.J. Forsyth, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4159-4162.

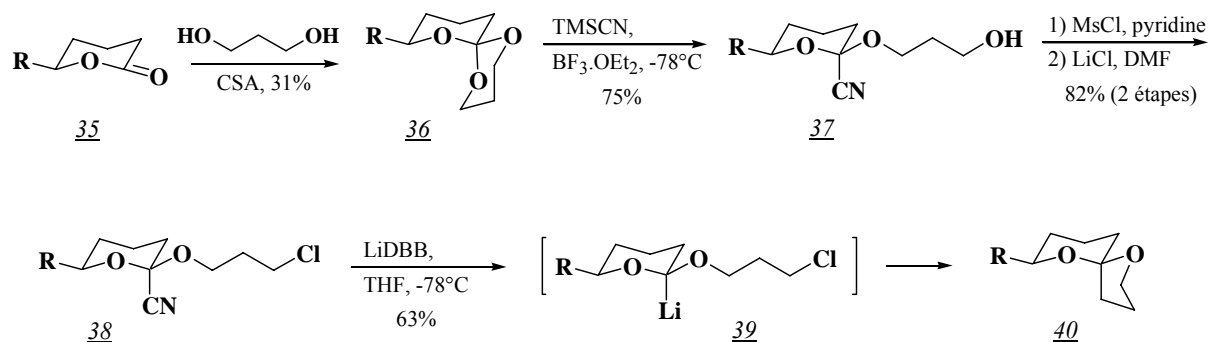


## I - 3 - 2 - Approche vers des spiroacétals de configuration non-anomérique

### I - 3 - 2 - 1 - Cyclisation réductrice de cyanotétrahydropyranes

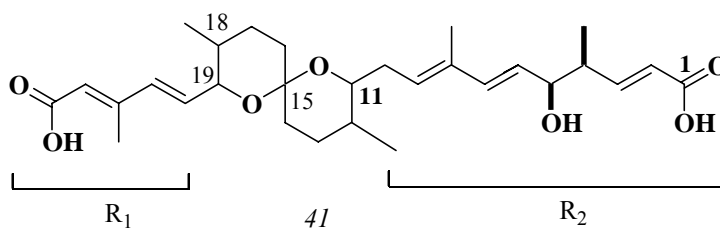
Le premier travail consacré à une synthèse rationnelle de spiroacétals non-anomériques est très récent.<sup>33</sup>

La méthode retenue est basée sur une cyclisation réductrice de 2-cyanotétrahydropyranes 37 préparés à partir des orthoesters 36, selon le schéma ci-dessous. Le dialcoxylithien intermédiaire 39 est généré dans la configuration axiale attendue. Une alkylation intramoléculaire libère le spiroacétal [6,5] non-anomérique 40.



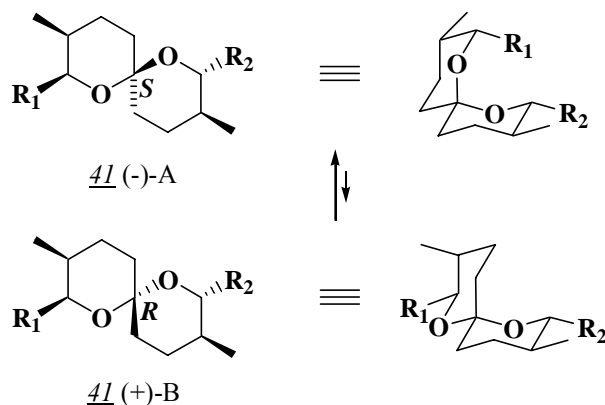
La préparation de spiroacétals [6, 6] monoanomériques a également pu être réalisée par cette approche, mais à partir de cyanotétrahydropyranes stériquement encombrés.

Parmi les substances naturelles qui font actuellement l'objet de nombreuses études, figurent les spirofungines 41. Ces métabolites secondaires, qui possèdent des propriétés antifongiques, sont isolés d'une culture de *Streptomyces violaceusniger* et se présentent sous la forme d'un mélange 4:1 de deux composés A et B.

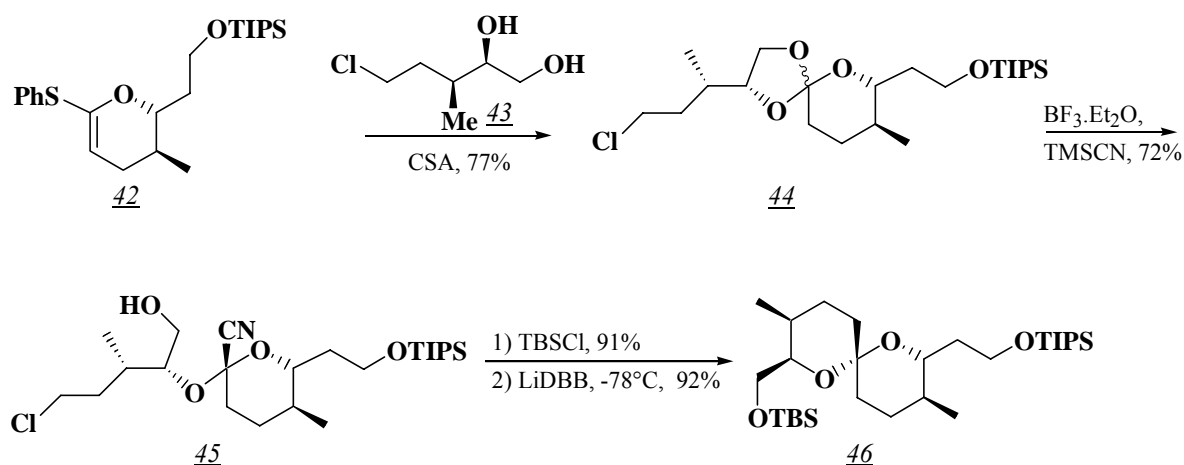


<sup>33</sup> L.R. Takaoka, A.J. Buckmelter, T. E. La Cruz, S.D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 528-529.

Après des incertitudes sur la relation entre A et B, il est maintenant admis que l'isomère (+)-B est simplement l'épimère en C-15 de A, présentant un spiroacétal mono-anomérique et la chaîne R<sub>1</sub> en position équatoriale. L'isomère (-)-A présente, quant à lui, une double stabilisation par effet anomère, avec la chaîne R<sub>1</sub> en position axiale.<sup>34</sup>



En mimant l'approche utilisée pour la synthèse du spiroacétal 40, les mêmes auteurs<sup>35</sup> ont préparé exclusivement l'isomère monoanomérique 46, précurseur de la spirofungine B.



Il est à noter que, lorsque 46 est dissous dans CDCl<sub>3</sub>, le carbone spiranique s'épimérise partiellement pour fournir, à l'équilibre, un mélange 7:3 des épimères anomériques.

<sup>34</sup> S.D. Zanatta, J.M. White, M.A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1041-1044.

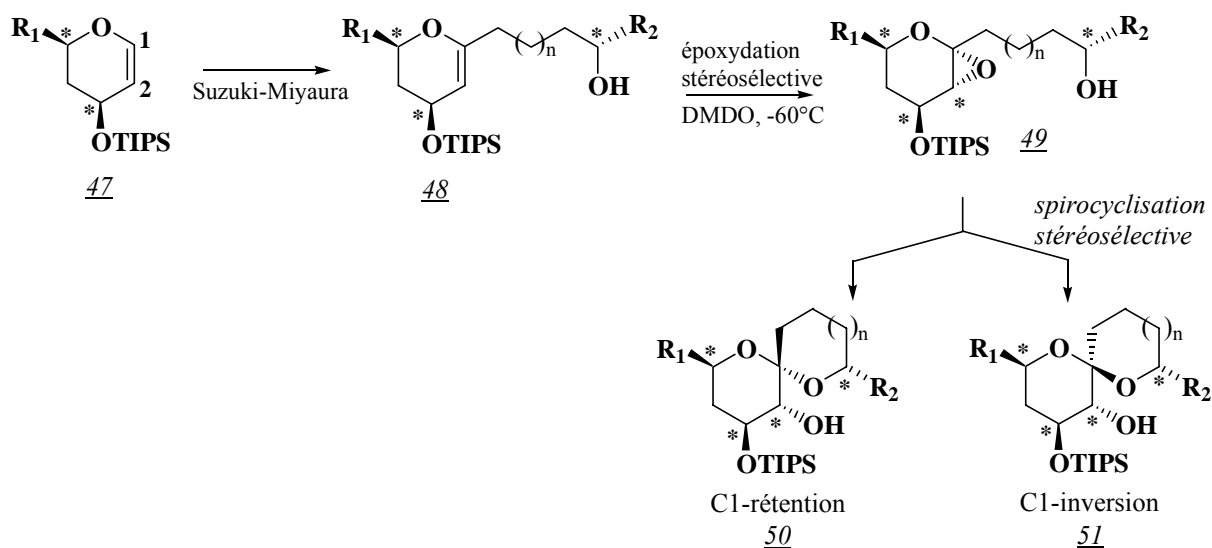
<sup>35</sup> T.E. La Cruz, S.D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1873-1875.

### I - 3 - 2 - 2 - Spirocyclisation induite par le méthanol

Presque simultanément à ces travaux, une stratégie de synthèse originale, basée sur un contrôle de la stéréochimie par spiroacétalisation cinétique induite par le méthanol, a été décrite.<sup>36</sup>

Ainsi, le *thréo*-glycal 47 préparé au préalable, est substitué en C1 selon une réaction de Suzuki-Miyaura. L'époxydation stéréosélective de l'alcène 48 est réalisée classiquement par le DMDO et conduit au dérivé anti 49.

Les auteurs ont alors étudié la cyclisation de 49 en spiroacétal. Ainsi, par simple élévation de la température du milieu réactionnel de l'époxydation (de -63°C à 20°C), un mélange 7 : 3 des deux épimères 50 et 51 est obtenu. De manière classique, en présence d'APTS, le mélange s'équilibre en faveur du composé thermodynamique 50 présentant un double effet anomère (50 / 51 = 98 : 2). Par contre, l'addition d'un large excès de méthanol à -78°C conduit à la formation exclusive du spiroacétal monoanomérique 50, avec de très bons rendements (74-100 %).

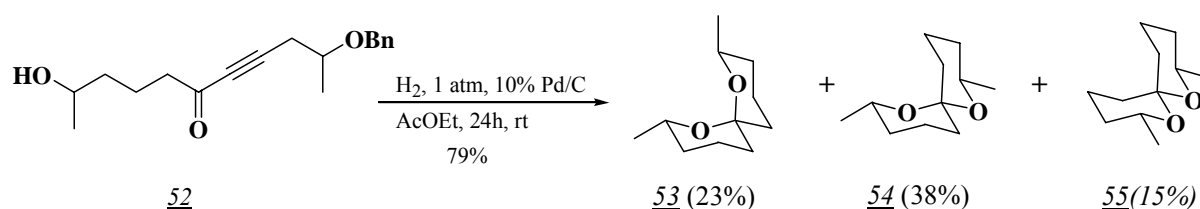


Cette voie de synthèse permet également la préparation *quasi*-stéréospécifique de spiroacétals [6, 5] non-anomériques.

<sup>36</sup> J.S. Potuzak, S.B. Moilanen, D.S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13796-13797.

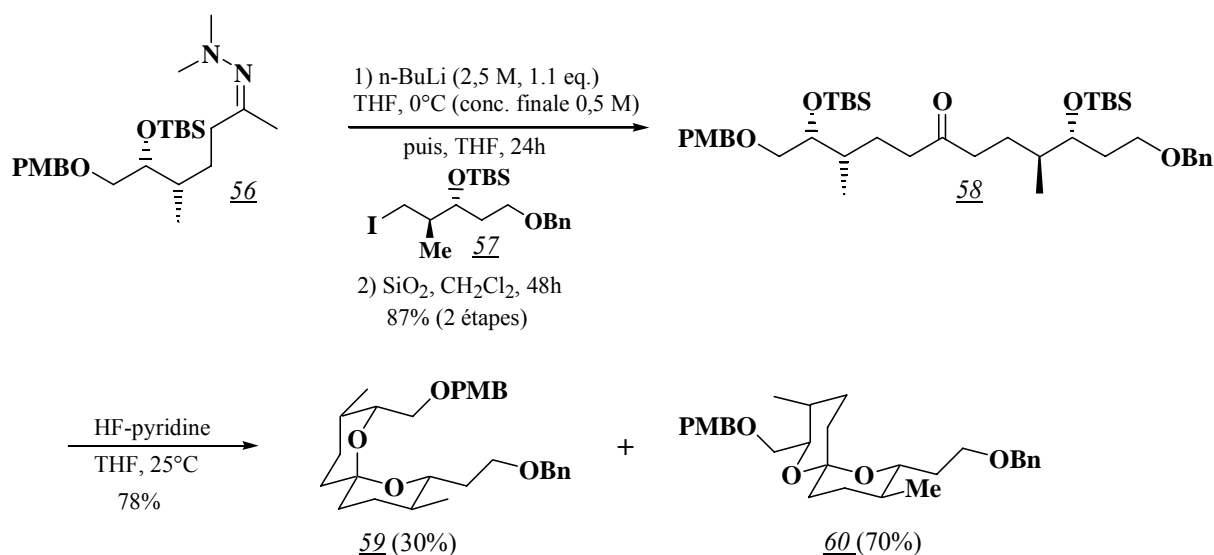
### I - 3 - 2 - 3 - Hydrogénation d'hydroxy $\alpha$ -alcynones

Bien que préliminaire, le travail de Koutek et coll.<sup>37</sup> est également novateur. Les auteurs montrent que des hydroxyalcynones 52 peuvent être transformées en spiroacétals par une hydrogénation « one-pot » sur palladium, sans catalyse acide. L'absence de contrôle thermodynamique conduit à tous les stéréoisomères possibles, comme cela est illustré lors de la formation des ( $\pm$ )-2,8-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 53, 54 et 55.



### I - 3 - 2 - 4 - Alkylation d'une *N,N*-diméthylhydrazone

Dias et coll.<sup>38</sup> proposent une approche du motif spiroacétal des spirofungines A et B par spirocyclisation d'un précurseur linéaire 58, porteur des configurations absolues requises. Le composé 58 est préparé au préalable par alkylation d'une cétone protégée sous la forme de sa *N,N*-diméthylhydrazone 56.



<sup>37</sup> J. Doubek, D. Saman, J. Zednik, S. Vasickova, B. Koutek, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7923-7926.

<sup>38</sup> L.C. Dias, L.G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2587-2590.

Dans le mélange final isolé, le composé 60, qui présente un seul effet anomère, est majoritaire (7:3). Les deux isomères 59 et 60 sont séparables par chromatographie éclair. Cependant, comme mentionné par La Cruz et Rychnovsky,<sup>35</sup> chaque isomère s'épimérise spontanément dans CDCl<sub>3</sub>, pour conduire à nouveau au mélange 3:7 des épimères 59 et 60.

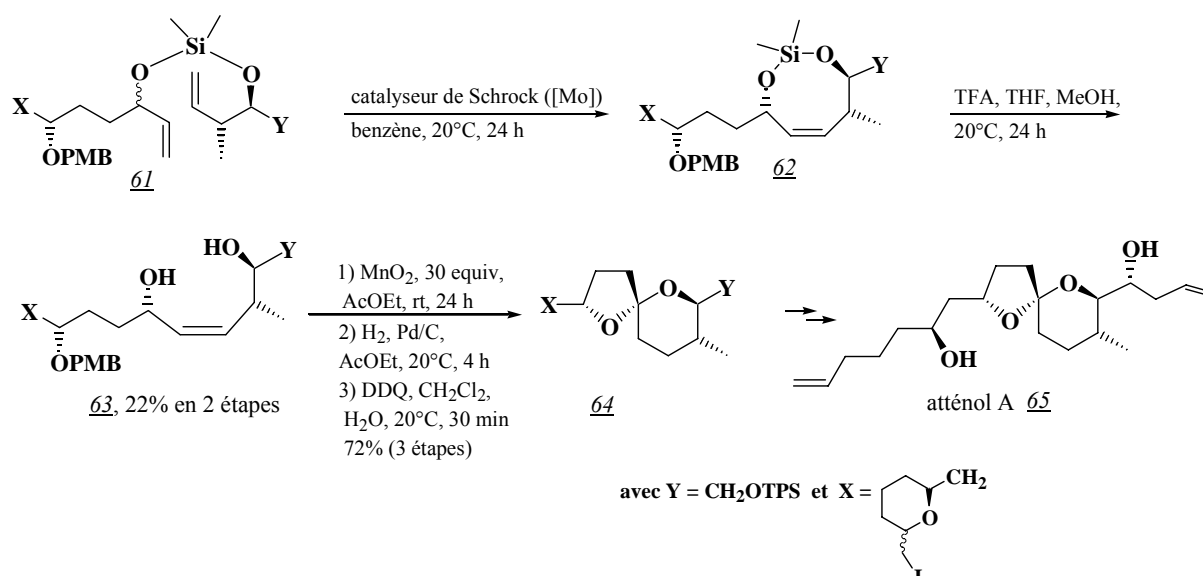
### I - 3 - 3 - Utilisation de la métathèse des oléfines

Comme pour de nombreux autres domaines de la chimie,<sup>39</sup> la métathèse des oléfines trouve des applications récentes dans la préparation de systèmes spiraniques.

Ainsi, dans la synthèse de l'atténol A 65, produit d'origine marine présentant une cytotoxicité sur cellules P<sub>388</sub>, Van de Weghe, Eustache et coll.<sup>40</sup> utilisent cette réaction pour obtenir le précurseur linéaire du spiroacétal [6, 5]. Les fragments éthyléniques sont préalablement reliés par un acétal silylé 61 qui favorise la métathèse cyclisante (RCM) conduisant à 62. Après désilylation, le diol 63 est obtenu avec 22% de rendement en deux étapes.

L'accès à la structure spirocyclique 64 s'effectue en trois étapes successives : i) oxydation de l'alcool allylique, ii) hydrogénation de la double liaison, iii) déprotection de l'alcool et spirocyclisation thermodynamique.

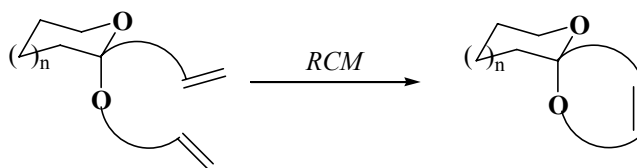
Des aménagements fonctionnels permettent d'accéder à 65.



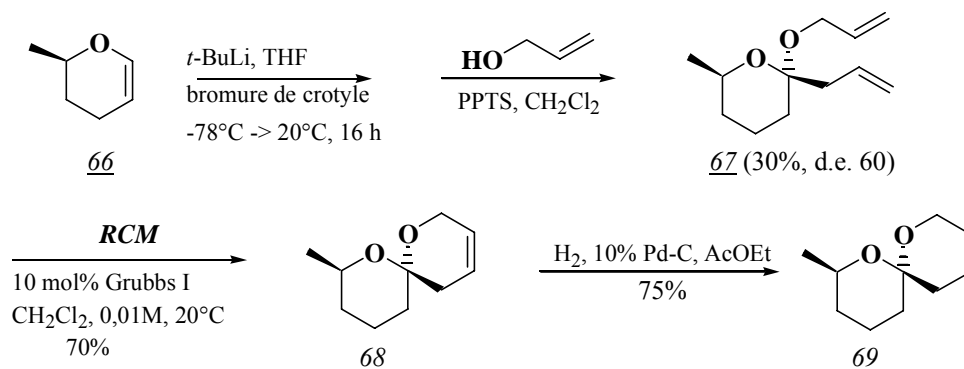
<sup>39</sup> K.C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

<sup>40</sup> P. Van de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105-4108.

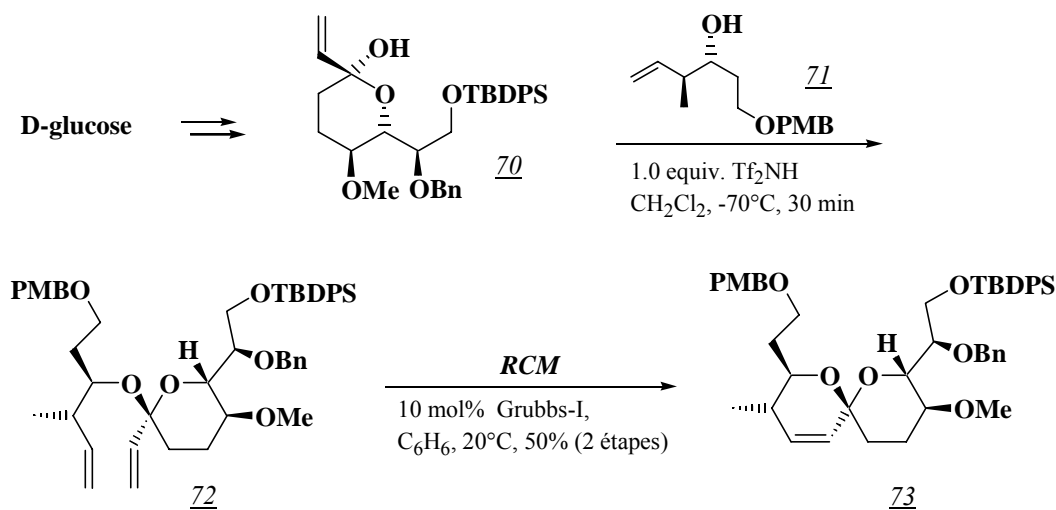
D'autres auteurs utilisent la RCM comme étape clé de la spirocyclisation, en partant d'un cétal cyclique selon le schéma général :



Ainsi, Hsung et coll.<sup>41</sup> synthétisent la phéromone d'insecte **69** via l'intermédiaire **67**, obtenu par double addition sur l'éther d'énol **66**. La diastéréosélection de la deuxième addition s'explique par une attaque axiale sur l'oxocarbenium intermédiaire, favorisée par l'effet anomère.



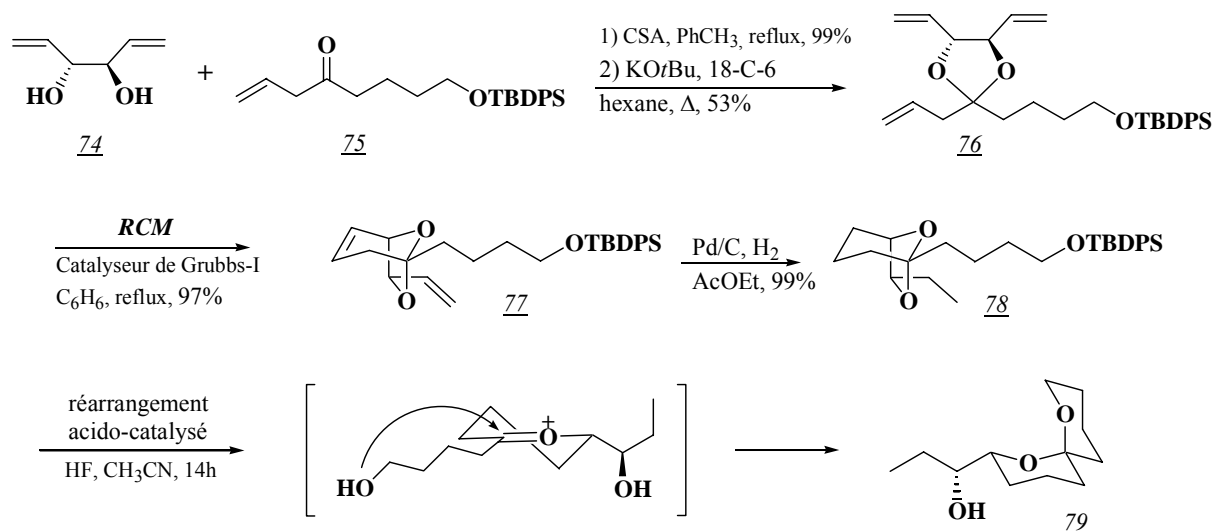
Le même groupe a appliqué très récemment cette méthodologie à la synthèse multi-étapes, à partir de *D*-glucose, du fragment **73** présent dans la structure du spirastrellolide A<sup>42</sup> (non représenté), un macrolide extrait d'une éponge marine actif sur la mitose cellulaire.



<sup>41</sup> S.K. Ghosh, R.P. Hsung, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5505-5510.

<sup>42</sup> J. Liu, R.P. Hsung, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2273-2276.

Une autre application originale de la RCM à la synthèse d'un (±)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane a été proposée<sup>43</sup> à partir du diènediol symétrique 74.



Ainsi, la cétone éthylénique 75, protégée par 74, conduit à l'intermédiaire 76 qui subit une réaction de RCM en présence du catalyseur de Grubbs-I. Après hydrogénation de la double liaison de l'intermédiaire rigide 77, le composé 78 se réarrange en milieu acide en spiroacétal 79. Dans cette dernière étape, l'attaque de l'ion oxacarbénium intermédiaire s'effectuerait comme indiqué, conduisant à la conformation chaise-chaise thermodynamiquement la plus stable du spiroacétal. Le composé 77 constitue un intermédiaire intéressant pour la préparation de spiroacétals fonctionnalisés.

### I - 3 - 4 - Autres méthodes

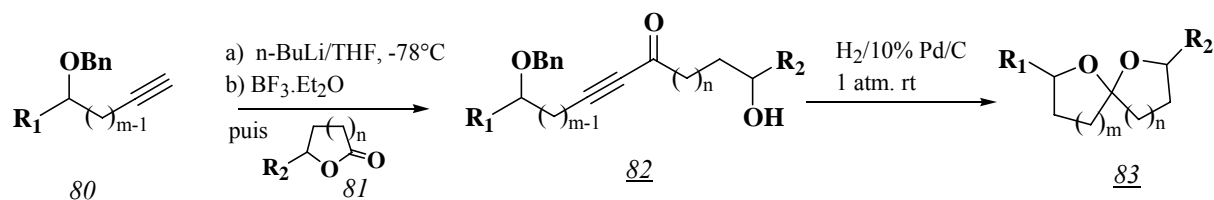
Dans ce paragraphe, nous nous proposons d'évoquer d'autres approches récentes utilisant des réactions plus spécifiques, sans chercher à être exhaustif. En particulier, nous n'aborderons pas le cas des spiroacétals obtenus à partir de glycosides.

#### I - 3 - 4 - 1 - Utilisation d'hydroxyalcynones

Nous avons montré que les hydroxyalcynones telles que 52 permettaient d'accéder à des spiroacétals non anomériques.<sup>36</sup>

<sup>43</sup> V.A. Keller, J.R. Martinelli, E.R. Strieter, S.D. Burke, *Org. Lett.* **2002**, 4, 467-470.

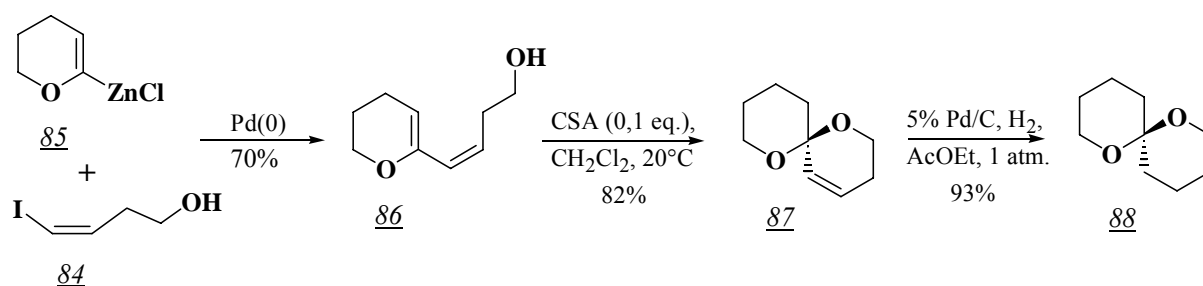
La préparation de ces précurseurs est décrite dans un travail antérieur<sup>44</sup> présenté dans le schéma ci-dessous. L'alcynyltrifluoroborate obtenu à partir de 80, effectue l'ouverture douce de la lactone 81 pour conduire aux  $\alpha$ -alcynones 82. La conversion en spiroacétals 83 se fait par hydrogénation sur charbon palladié.



Cette approche générale permet la préparation de spirocycles de tailles variées ([4, 4], [4, 5], [5, 5] et [5, 6]) dans des conditions aboutissant à des mélanges d'isomères anomériques et non-anomériques, ces derniers pouvant être isomérisés par catalyse acide ultérieure.

### I - 3 - 4 - 2 - Spirocyclisation d'éthers d'énol

Quayle et coll. ont proposé très récemment<sup>45</sup> une synthèse de spiroacétals à partir d'éthers d'énol en utilisant un couplage de Stille entre un iodure de vinyle 84 et un dérivé zincique 85 en présence de catalyseur palladié, pour leur synthèse. Le diène alcool 86 obtenu, traité par le CSA dans le chlorure de méthylène, conduit au spiroacétal 87 avec un rendement de 82%. Après hydrogénation catalytique, la phéromone 88 est isolée.



Les auteurs ont ainsi préparé divers 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane fonctionnalisés en introduisant les substituants soit sur le dihydropyrane 85, soit sur le dérivé iodé 84.

<sup>44</sup> J. Doubsky, L. Streinz, D. Saman, J. Zednik, B. Koutek, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4909-4911.

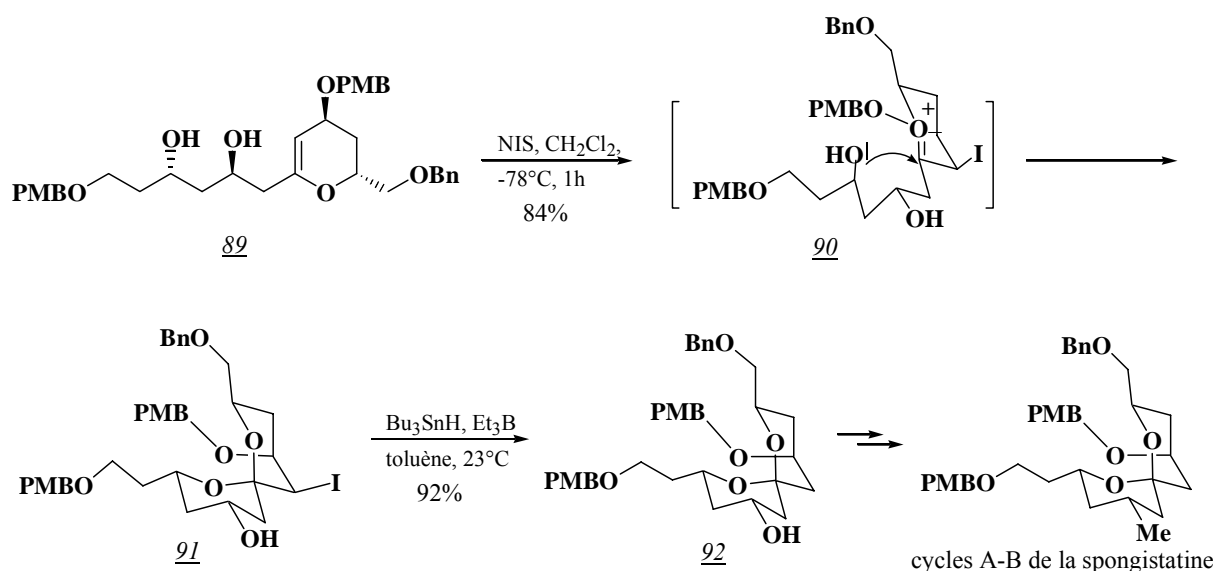
<sup>45</sup> J.C. Conway, P. Quayle, A.C. Regan, C.J. Urch, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11910-11923.



### I - 3 - 4 - 3 - Iodospiroacétalisation

Roush et coll. ont préparé les cycles A-B de la spongistatine par iodospiroacétalisation<sup>46</sup> du glycol précurseur 89. Cette réaction est à rapprocher des halocyclisations précédemment décrites.<sup>47</sup>

Après fixation d'iode, la molécule 89 évolue *via* un ion oxocarbénium 90 vers le spiroacétal 91. Le mécanisme de la réaction est en faveur de l'obtention de l'isomère anomérique. Une déhalogénéation réductrice de 91 par un mélange d'hydruure de tributylétain et de triéthylborane conduit au spiroacétal 92 attendu, précurseur des cycles A-B de la spongistatine.



### I - 3 - 4 - 4 - Utilisation de réactions de réarrangement

Parmi les synthèses de motifs spiroacétals liées à des réarrangements, on peut citer l'utilisation des dioxanornbornanes.<sup>48</sup>

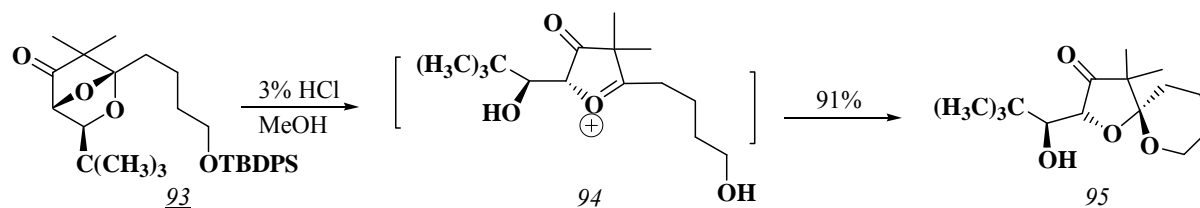
Ainsi, le composé 93 issu d'une cycloaddition dipolaire, se réarrange en milieu acide par une réaction de déprotection-spiroacétalisation *via* l'oxonium 94 pour conduire à la structure spiranique 95.

<sup>46</sup> E.B. Holson, W.R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3723-3725.

<sup>47</sup> T.L. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3309-3362.

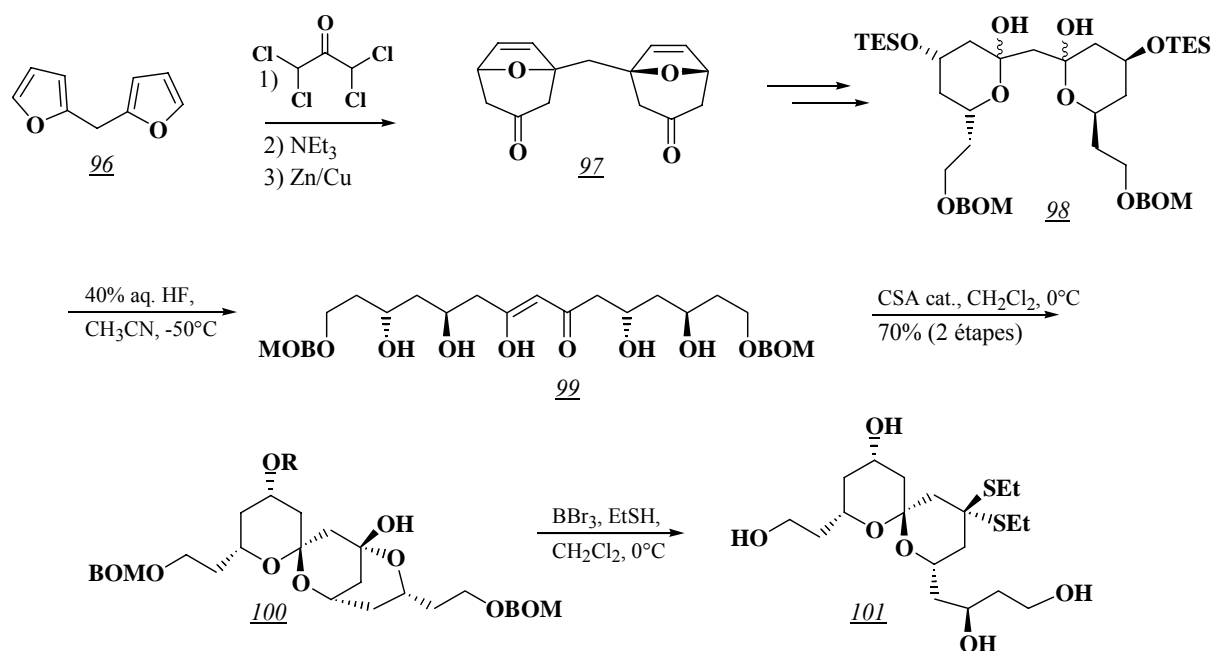
<sup>48</sup> J.D. Winkler, P.J. Mikochik, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3735-3737

L'extension de cette réaction nouvelle est en cours.



Vogel et coll.<sup>49</sup> utilisent la cycloaddition [4+3] du 2,2'-méthylène difurane 96 sur la 1, 1, 3, 3-tétrachloroacétone en présence d'un amalgame Zn/Cu pour préparer des dicétones 97.

Après aménagements fonctionnels, les dérivés 97 sont transformés en *bishémicétal* 98. Traité en milieu acide, 98 libère la  $\beta$ -hydroxyénone 99 dont la conversion en 100 s'effectue classiquement. Le réarrangement de 100 en spiroacétal hautement fonctionnalisé 101 est réalisé après ouverture et thioacétalisation de l'hémicétal.

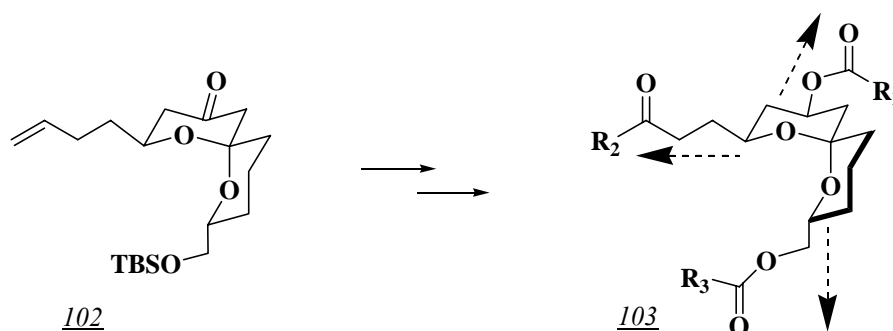


<sup>49</sup> S. Gerber-Lemaire, P. Vogel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 5040-5046.

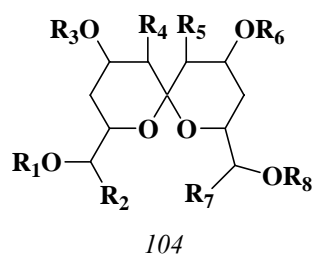
### I - 3 - 5 - Synthèses sur supports solides

Il existe peu de travaux consacrés à la chimie des spiroacétals sur supports solides. Cependant, ils constituent une première avancée vers la constitution de banques de composés de structures ayant une stéréochimie contrôlée, liées à la recherche d'activités pharmacologiques.<sup>50</sup>

Porco et coll.<sup>51</sup> ont utilisé pour la première fois des spiroacétals de type 1,7-dioxaspiro[5, 5]undécane comme « templates » rigides afin de créer une bibliothèque de composés en utilisant des réactions sur support solide. Ainsi, le composé 102 obtenu à partir d'un précurseur à chaîne ouverte est utilisé comme point de départ pour préparer une petite banque de produits (environ 50) de type 103 substitués par des bras  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  orientés dans l'espace à trois dimensions. Les tests biologiques de ces différents composés ne sont pas publiés.



A ce jour, le travail le plus complet dans ce domaine est celui du groupe de Waldmann<sup>52</sup>. Les auteurs ont mis au point une synthèse asymétrique sur support solide de spiroacétals substitués 104 incorporant huit sites de substitution différents. La stratégie de synthèse retenue repose sur la préparation d' $\alpha$ ,  $\omega$ -dihydroxycétone par des réactions d'aldolisation stéréosélectives consécutives.



<sup>50</sup> P. Arya, R. Joseph, Z. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.* **2005**, 12, 163-180.

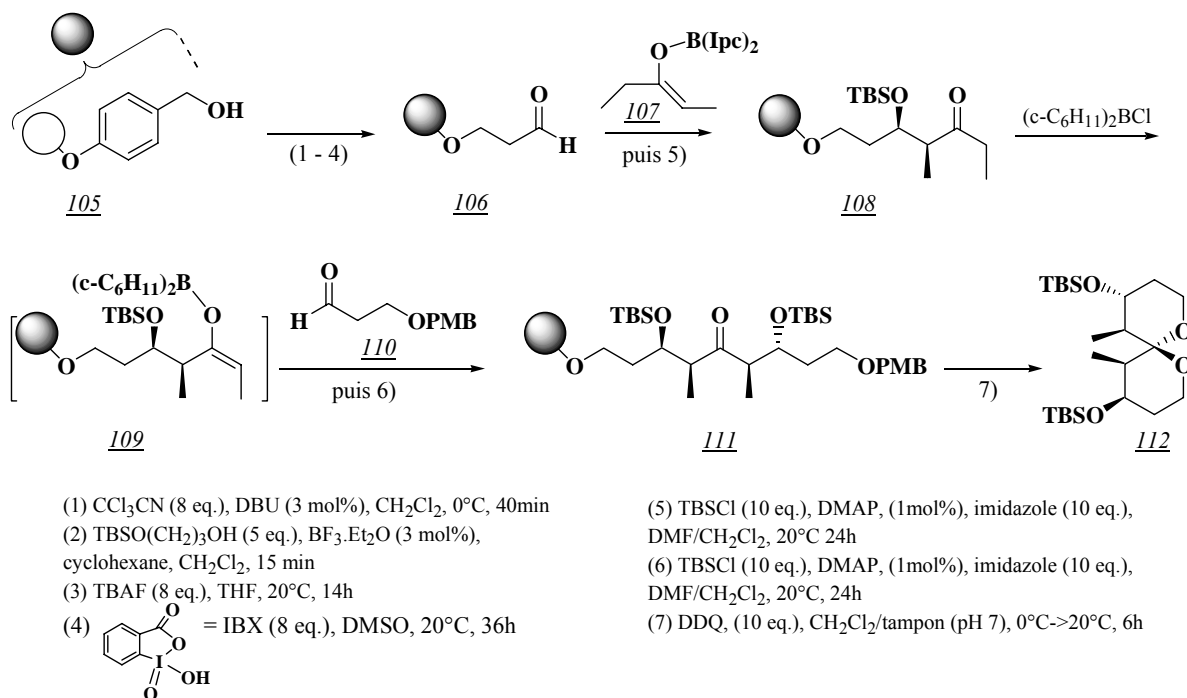
<sup>51</sup> B.A. Kulkarni, G.P. Roth, E. Lobkovsky, J.A. Porco, *J. Comb. Chem.*, **2002**, 4, 56-72.

<sup>52</sup> O. Barun, S. Sommer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3195-3199.

Nous reportons ici pour exemple, la synthèse décrite pour le composé 112 pour lequel  $R^4 = R^5 = \text{Me}$ ,  $R^3 = R^6 = \text{TBS}$  et ne présentant aucun substituant en position C-2 et C-8.

Dans un premier temps, le  $\beta$ -hydroxyaldéhyde 106 est préparé classiquement en quatre étapes par greffage et aménagement fonctionnel du 1,3-propanediol sur une résine de Merrifield équipée du bras de Wang. Une première réaction d'aldolisation énantiosélective, en utilisant le *Z*-diisopinocamphéylborate 107 préalablement préparé, conduit à l'adduit *syn* 108 dont la fonction hydroxyle est protégée classiquement. L'énolate 109 issu de la cétone réagit alors avec l'aldéhyde protégé 110 dans une deuxième réaction d'aldolisation diastéroselective pour donner l'adduit *anti* qui, après protection, libère la cétone linéaire greffée 111. Une oxydation au DDQ entraîne simultanément la coupure du groupement PMB, la libération de la résine et la spirocyclisation.

Le spiroacétal 112 est obtenu finalement en 12 étapes sur support avec un rendement global de 16%. La même approche en solution permet l'accès à 112 en 10 étapes et 27% de rendement global.

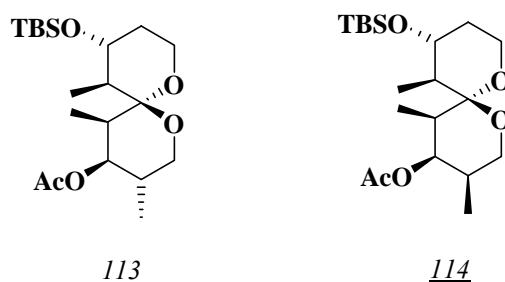


L'étude suivante menée par les mêmes auteurs en collaboration avec des biologistes<sup>53</sup> présente un grand intérêt car elle situe à nouveau les spiroacétals dans l'actualité scientifique.

<sup>53</sup> O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T.U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4773-4788.

Leur publication constitue de plus la page de couverture du numéro 22 de *l'European Journal of Organic Chemistry* de **2005**. Dans cet article, 15 spiroacétals de type 104 sont décrits et testés en tant qu'inhibiteurs de phosphatases et modulateurs de la formation de microtubules. Les composés 113 et 114 par exemple, présentent une IC<sub>50</sub> à l'échelle du µM pour une des phosphatases étudiées. De plus, la structure des microtubules de cellules cancéreuses se trouve affectée par ces composés (observations microscopiques), alors que des tests *in vitro* sur la tubuline sont négatifs.

Soulignons que le résultat de Uckun et coll.<sup>54</sup> concernant l'action du Spiket P1 sur la tubuline (voir introduction), et contesté par Smith III et coll.<sup>55</sup>, portait sur des tests *in vitro*. Le parallélisme entre les deux activités : inhibition de phosphatases – activité sur tubuline, suggère donc d'étudier avec plus de précision la cible cellulaire de ce type de composés.<sup>52</sup>



Les travaux de Waldmann et coll. relancent donc ce domaine en montrant :

1- la faisabilité d'une synthèse énantiosélective sur support solide pour constituer une banque de composés.

2- l'activité biologique pour certains de ces squelettes, modèles simplifiés de structures naturelles complexes.

Enfin, le groupe de Paterson vient récemment de publier une nouvelle approche synthétique de sous-structures de la spongistatine sur support solide.<sup>56</sup>

Cette approche, très similaire à celle décrite par Waldmann et coll., repose sur une double aldolisation stéréosélective à l'aide d'énolates de bore, d'un β-hydroxyaldéhyde greffé sur une résine de Merrifield par l'intermédiaire d'un bras silyloxy.

<sup>54</sup> F.M. Uckun, C. Mao, A.O. Vassilev, H. Huang, S.T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 541-545.

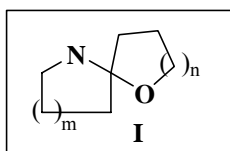
<sup>55</sup> A. B. Smith, R.M. Corbett, G.R. Pettit, J.C. Chapuis, J.M. Schmidt, E. Hamel, M.K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2039-2042.

<sup>56</sup> I. Paterson, D. Gottschling, D. Menche, *Chem. Comm.* **2005**, 3568-3570.

## I - 4 - Synthèses de spiroaminoacétals

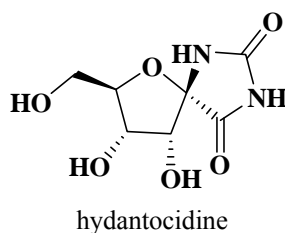
### I - 4 - 1 - Introduction

Le motif spirobicyclique « oxa-aza » ou spiroaminoacétal est une sous-structure commune à un certain nombre de produits naturels.

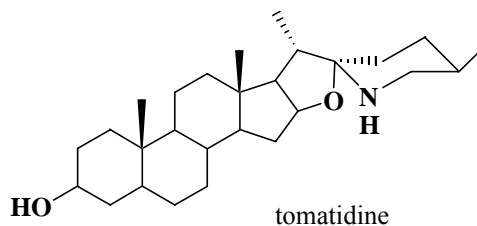
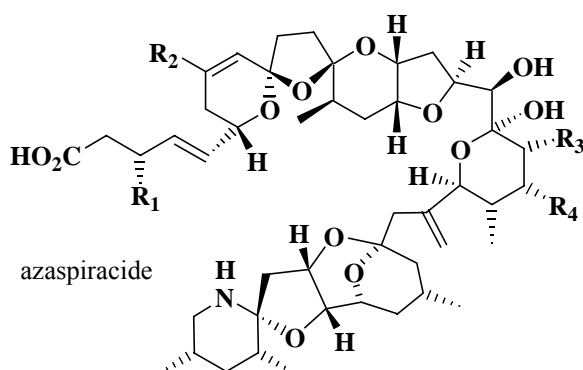


On peut citer par exemple :

- l'hydantocidine (motif **Ia** :  $n = 1$  et  $m = 1$ , 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane) qui présente une forte activité herbicide sans toxicité pour les animaux et les microorganismes,<sup>57</sup>



- les alcaloïdes stéroïdiens du solanum<sup>58</sup> comme la tomatidine, et les azaspiracides<sup>59</sup> qui sont des toxines d'algues provoquant l'empoisonnement par consommation de mollusques (motif **Ib** :  $n = 1$  et  $m = 2$ , 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane)

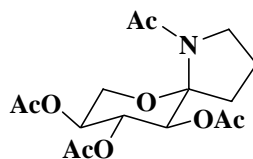


<sup>57</sup> H. Haruyama, T. Takayama, T. Kinoshita, M. Kondo, M. Nakajima, T. Haneishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 1637-1640.

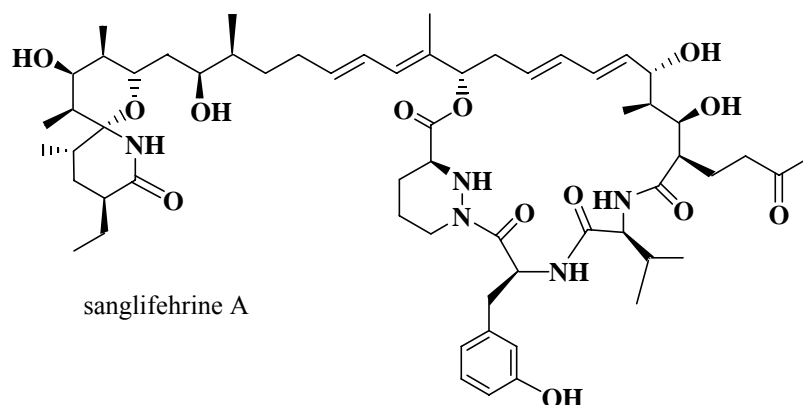
<sup>58</sup> H. Ripperger, K. Schreiber dans "The Alkaloids" Ed. R.G.A. Rodrig "Solanum steroid alkaloids" Academic Press : New York, **1981**, Vol XIX, 81-192.

<sup>59</sup> a) M. Sasaki, Y. Iwamuro, J. Nemoto, M. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6199-6201; b) J. C. Forsyth, J. Hao, J. Aiguade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3663-3667; c) K. C. Nicolaou, P.M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1262-1265; d) M. Satake, K. Ofuji, H. Naoki, K.J. James, A. Furey, T. McMahon, J. Silke, T. Yasumoto, *J. Amer. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9967-9968.

- les spironucléosides (motif **Ic** :  $n = 2$  et  $m = 1$ , 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane)<sup>60</sup>



- la sanglifehrine A<sup>61</sup> (motif **Id** :  $n = 2$  et  $m = 2$ , 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane) qui est un des médicaments les plus importants dans la prévention du rejet de greffe.



Il existe dans la littérature quelques voies d'accès au motif **I**. Elles s'effectuent pour la plupart avec de bons rendements, au départ de précurseurs adaptés pour lesquels, cependant, il est nécessaire de mettre au point la synthèse.

Nous avons répertorié ci-après les méthodes décrites à notre connaissance pour accéder à ce type de motif.

Comme pour les spiroacétals, les voies de synthèse de spiroaminoacétals peuvent être répertoriées selon la nature du précurseur clé de la spirocyclisation, à savoir :

- des précurseurs linéaires de type  $\alpha$ -hydroxy- $\omega$ -aminocétone,
- des structures monocycliques sur lesquelles le deuxième cycle sera formé. Dans ce cas, ces structures peuvent être de type aza- ou oxa-cycliques.

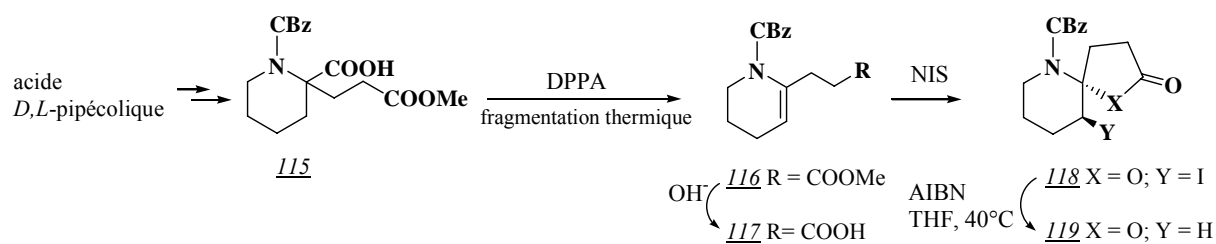
<sup>60</sup> a) I. Izquierdo, M. T. Plaza, R. Robles, C. Rodriguez, A. Ramirez, A. Mota, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1269-1274; b) K.H. Aamlid, L. Hough, A.C. Richardson, *Carbohydrate Research* **1990**, 202, 117-129.

<sup>61</sup> a) L.A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257-4270; b) K.C. Nicolaou, F. Murphy, S. Barluenga, T. Oshima, H. Wei, J. Xu, D.L.F. Gray, O. Baudoin, *J. Amer. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3830-3838.

## I - 4 - 2 - Approches du squelette spiroaminoacétal

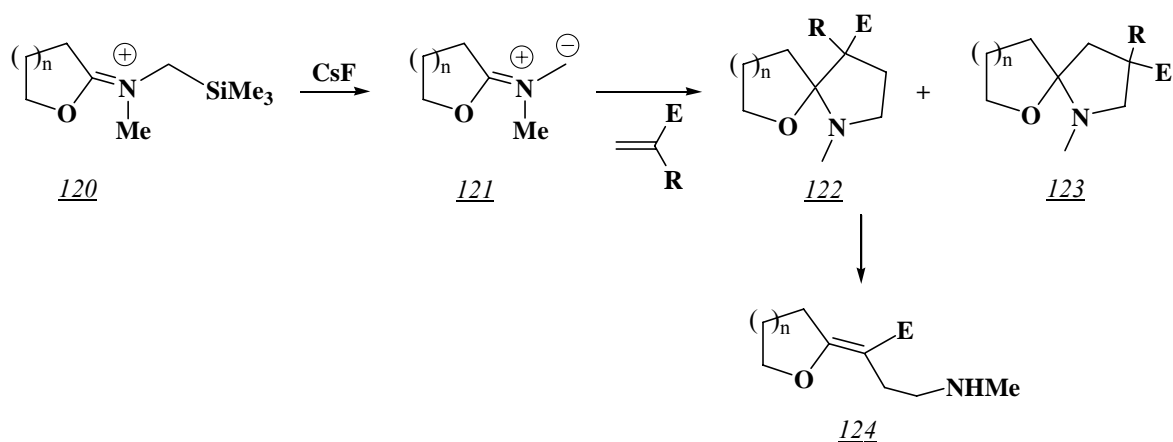
### I - 4 - 2 - 1 - Cyclisation oxydative d'énamines

Dans le cadre de la synthèse de la pandamine, un alcaloïde spiropipéridinique, Bermejo et coll.<sup>62</sup> utilisent comme étape-clé une iodocyclisation de l'énamine 117. L'obtention de cet intermédiaire est basée sur la fragmentation thermique en présence de DPPA (diphénylphosphorazidate) d'une pipéridine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée 115, obtenue en sept étapes avec un rendement global de 24% à partir d'acide *D, L*-pipécolique. L'hydrolyse basique de l'ester méthylique 116 conduit à un acide  $\gamma,\delta$ -insaturé 117 qui libère, après traitement au *N*-iodosuccinimide (NIS), l'iodolactone 118 avec 75% de rendement. Une réduction par l'hydrure de tributylétain en présence d'AIBN conduit à l'azaspiro[4.5]décane-2-one 119 avec un rendement de 72%.



### I - 4 - 2 - 2 - Cycloaddition dipolaire 1,3

Fishwick et coll.<sup>63</sup> ont développé une voie d'accès aux motifs 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane et 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane, selon le schéma suivant:



<sup>62</sup> M. J. Martin-Lopez, F. Bermejo, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12379-12388.

<sup>63</sup>a) C. W. G. Fishwick, R. J. Foster, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5163-5166; b) A.I.D. Alanine, C. W. G. Fishwick, C. Szantay Jr, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6573-6576.

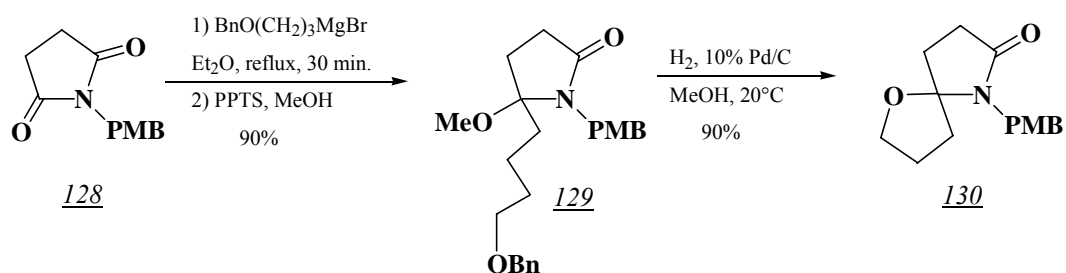


### I - 4 - 2 - 3 - Traitement d'un 4-céto-hydroxyacide par l'acétate d'ammonium

COC(=O)CCCCOC(=O)c1ccccc1  $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$  CC(=O)CCCC(O)C(=O)O  $\xrightarrow[\text{DMF, 62\%}]{\text{CH}_3\text{CO}_2^-\text{NH}_4^+}$  O=C1NCCC2CCCC2O1

125 126 127

Dans le cadre de la synthèse du ( $\pm$ )-stémonamide, Kende et coll.<sup>65</sup> préparent un hémiaminocétal 129, par addition de bromure de (3-benzyloxypropyl)magnésium sur le succinimide 128 puis protection de l'aminal intermédiaire. L'hydrogénation catalytique libère la fonction alcool terminale qui, par cyclisation *in situ*, libère le dérivé spiranique 130 avec 80% de rendement global.



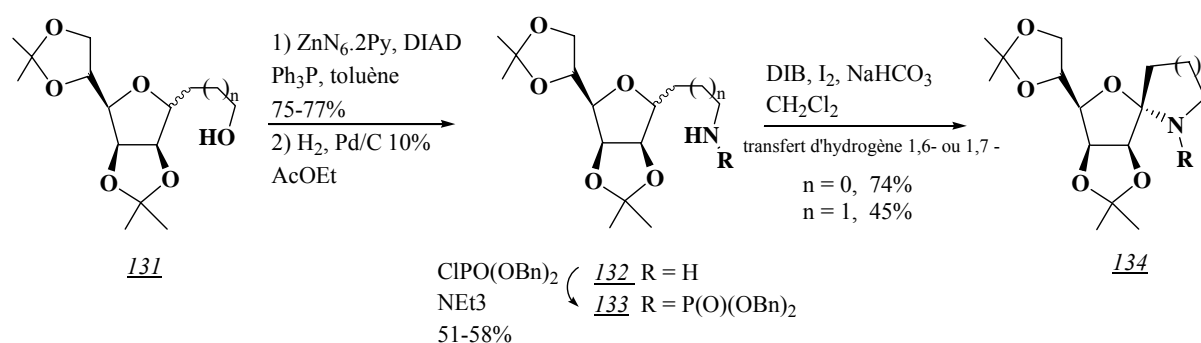
<sup>65</sup> A. S. Kende, J. I. Martin Hernando, J. B. J. Milbank, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 61-74.

### I - 4 - 2 - 5 - Elimination intramoléculaire d'hydrogène

Récemment, Suarez et coll.<sup>66</sup> ont développé une méthode d'accès, à partir de carbohydrates, à des spiroaminoacétals [5, 5], [5, 6], [6, 5] et [6, 6]. L'étape clé de cyclisation est une réaction d'élimination d'hydrogène intramoléculaire, initiée par un *N*-radical issu de la réaction entre un amide et de l'iode hypervalent.

Le schéma général consiste à préparer les amines 132 à partir des alcools 131 par une réaction d'azidation de Mitsunobu suivie d'une réduction. Les amines 132 sont ensuite traitées par le dibenzylchlorophosphate en présence de triéthylamine pour conduire aux dibenzylphosphoramidates attendus 133. Les radicaux phosphoramidyles sont alors générés par traitement des phosphoramidates par le diacétoxyiodobenzène (DIB) en présence d'iode.

Les bicycles spiraniques 134 sont finalement obtenus par transfert d'hydrogène 1,6 (*n* = 0) ou 1,7 (*n* = 1).



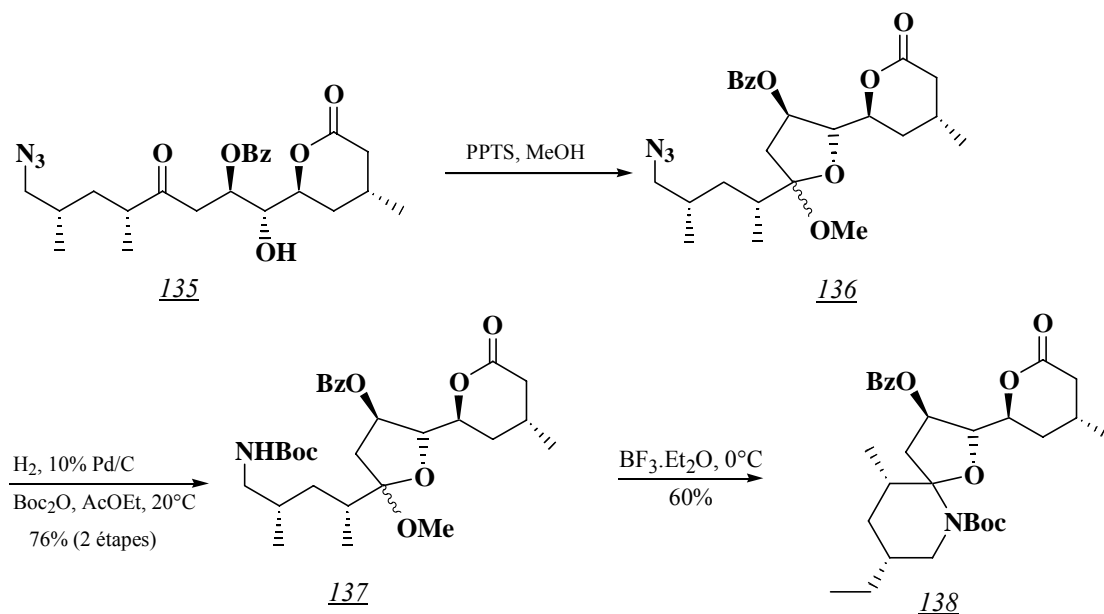
### I - 4 - 2 - 6 - Spirocyclisation acido-catalysée

Cette voie d'accès à des motifs aza-oxaspiro a été appliquée plus particulièrement à la synthèse d'un fragment des azaspiracides et à celle de la (-)-sanglifehrine.

Dans les trois synthèses décrites du fragment spiroaminoacétal des azaspiracides (références 59a, b et c), les auteurs obtiennent le motif spiranique par une cyclisation acido-catalysée intramoléculaire d'un carbamate sur un cétal monocyclique. Nous avons choisi d'illustrer cette voie d'accès aux spiroaminoacétals par la synthèse de Nicolaou et coll.

<sup>66</sup> R. Freire, A. Martin, I. Pérez-Martin, E. Suarez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5113-5116.

Ainsi, en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , le carbamate 137 issu de l'azoture correspondant 136 se cyclise intramoléculairement sur la fonction cétal de la molécule et conduit à 138 qui constitue les cycles H et I des azaspiracides.<sup>67</sup>



Les auteurs ont cependant rencontré dans ces conditions des problèmes de reproductibilité des résultats.

L'utilisation du carbamate de triméthylsilyléthoxy (Teoc) à la place du Boc et de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  comme acide de Lewis dans l'étape de spirocyclisation, leur a permis de résoudre ce problème.<sup>68</sup>

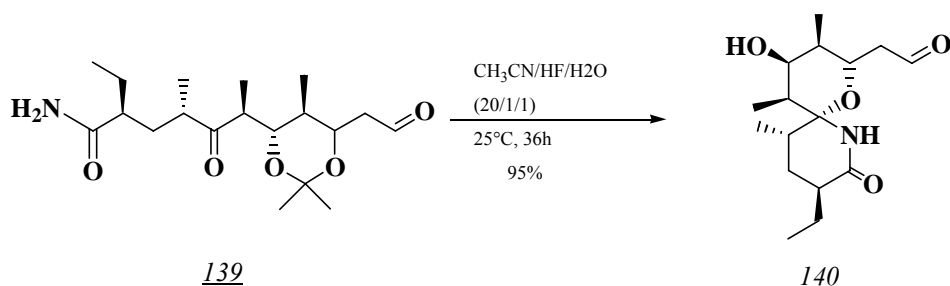
Selon une approche similaire, les deux synthèses du spiroaminoacétal qui constitue une partie du squelette de la (-)-sanglifehrine sont basées sur une cyclisation acido-catalysée d'une cétone linéaire  $\alpha$ -hydroxy- $\omega$ -lactamique.<sup>69</sup>

<sup>67</sup> K.C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1262-1265.

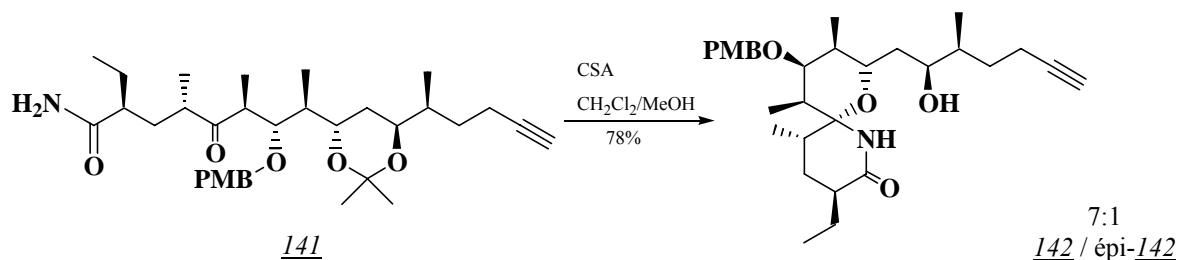
<sup>68</sup> K.C. Nicolaou, Y. Li, N. Uesaka, T. V. Koftis, S. Vyskocil, T. Ling, M. Govindasamy, W. Qian, F. Bernal, D. Y.K. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3643-3648.

<sup>69</sup> a) K.C. Nicolau, F. Murphy, S. Barluenga, T. Ohshima, H. Wie, J. Xu, D. L. F. Gray, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3830-3838; b) L.A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257-4270.

Dans la synthèse de Nicolaou et coll.<sup>69a</sup>, le fragment spiranique 140 est obtenu par spirolactamisation du dérivé 139 en présence d'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile.



Paquette et coll. utilisent l'acide camphorsulfonique dans un mélange dichlorométhane/ méthanol pour achever la spirolactamisation de 141. Dans ces conditions, les auteurs obtiennent un mélange 7:1 des deux épimères spiraniques 142.



A l'examen de ces cinq synthèses, on peut noter ici que, si les démarches sont très similaires, la nature du motif azoté (amide ou carbamate) et les conditions de cyclisation ont une grande influence sur le résultat de la spirocyclisation.

#### Conclusion :

*L'étude bibliographique que nous avons réalisée montre :*

- un regain d'intérêt pour les structures spiroacétaliques du fait de leurs propriétés antitumorales avérées,
- un développement récent de synthèses sur support solide de ce type de structure,
- le peu de synthèses existantes du motif spiroaminoacétal. Ce motif, qui constitue cependant un analogue structural intéressant du motif spiroacétal (on peut rappeler notamment l'activité de substrats à squelette spiroaminoacétal sur le système nerveux par exemple), mérite donc une étude toute particulière du point de vue de la mise au point d'une synthèse générale et énantiosélective, mais également au niveau de la détermination de son activité biologique.

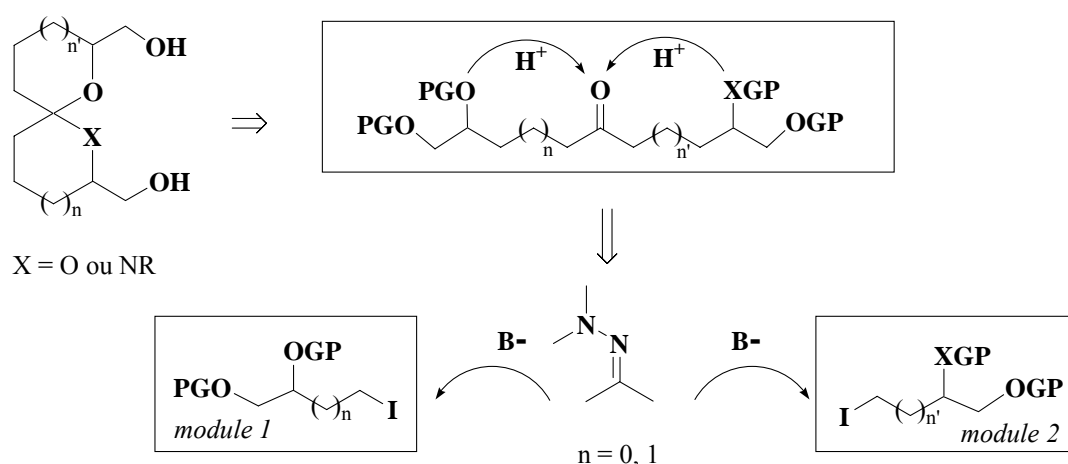
## **CHAPITRE II :**

### **synthèse des précurseurs halogénés**

## II - 1 - Introduction

Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction générale, le schéma rétrosynthétique retenu pour accéder aux motifs spiroacétal et spiroaminoacétal repose sur une étape de spiroannélation acido-catalysée d'alcools et/ou d'amines sur une fonction cétone.

Le composé clé de la synthèse est une cétone polyfonctionnalisée dont la préparation s'effectue par alkylations successives de l'acétone diméthylhydrazone par des dérivés halogénés convenablement choisis.



Nous avons utilisé comme dérivés halogénés des dérivés iodés. En effet, les premiers essais de monoalkylation de l'acétone diméthylhydrazone par des substrats bromés ou sulfonylés se sont révélés infructueux et seules des traces d'hydrazones alkylées ont été détectées par RMN  $^1\text{H}$ .

Les synthons iodés requis sont substitués en  $\beta$  ( $n = 0$ ) ou  $\gamma$  ( $n = 1$ ) de l'iode par des groupements alcools ou amines protégés à partir desquels seront formés les cycles spiraniques. Ils présentent, en position terminale, un groupe hydroxyméthyle protégé qui est un point d'ancrage pour des fonctionnalisations ultérieures de la molécule finale.

Pour accéder aux spiroacétals, nous avons choisi de protéger les  $\beta$ -diols sous la forme **d'acétonides** dont la déprotection s'effectue aisément dans le milieu acide nécessaire à la cyclisation. C'est le cas des dérivés **1a** et **1b**.

Dans le cas des spiroaminoacétals différentes protections ont été étudiées :

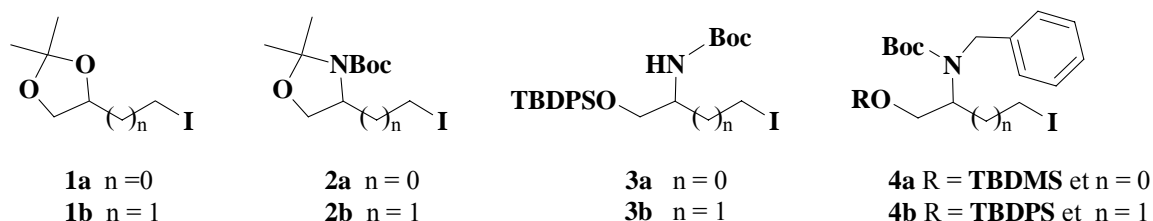
\* **une oxazolidine** pour les dérivés **2a** ( $n = 0$ ) et **2b** ( $n = 1$ ). Ce groupe protecteur a été retenu car il est déprotégé dans les mêmes conditions que les acétonides ce qui permet, en une étape, la libération simultanée des fonctions alcool (précurseur du cycle tétrahydropyrane) et amine (précurseur du cycle pipéridine)

\* **des éthers silylés** pour lesquels la fonction amine est protégée soit par un groupement Boc ( $\text{CO}_2t\text{Bu}$ ) (**3a** et **3b**) ou par deux groupements benzyle et Boc (**4a** et **4b**).

En effet, l'utilisation de **2b** conduit, au cours de l'étape de cyclisation, et, selon la nature du milieu acide utilisé, soit à des produits de réarrangement, soit avec un rendement moyen au spiroaminoacétal attendu accompagné de produits de dégradation (*cf* chapitre IV).

L'utilisation des dérivés iodés **3a** et **3b** permet, comme attendu, d'obtenir quantitativement le composé spiranique. Cependant, les rendements observés au cours de l'étape d'alkylation sont dans ce cas inférieurs à ceux observés pour **2b** et ce, vraisemblablement, du fait de la présence de l'hydrogène acide porté par l'atome d'azote.

Nous avons donc choisi de préparer également comme précurseur du cycle azoté les composés **4a** et **4b** benzylés sur le carbamate. Le groupe benzyle a été retenu car, d'une part, il est facile à introduire et détectable par UV et, d'autre part, sa déprotection, doit pouvoir s'effectuer aisément avant l'étape clé de cyclisation (*cf* chapitre IV).



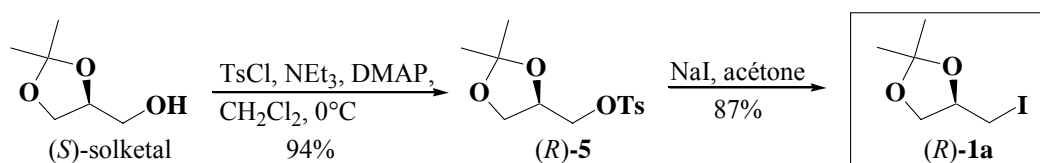
La synthèse des différents synthons iodés a été mise au point en série (*R*) pour les composés pour lesquels  $n = 0$ , et, en série (*S*) lorsque  $n = 1$ , ce qui permet dans tous les cas d'accéder aux spirohétérocycles substitués par des groupes hydroxyméthyles portés par des carbones de configuration (*S*).

## II - 2 - Synthèse des acétonides **1a** et **1b**

### II - 2 - 1 - Synthèse de **1a**

La préparation de l'acétonide **1a** a été entreprise directement à partir du (*S*)- $\alpha$ ,  $\beta$ -isopropylidène glycérol commercial appelé solkétal.

Elle s'effectue en deux étapes *via* le tosylate **5** qui est échangé par de l'iode. Cette méthode utilisée par Kawakami et coll.<sup>70</sup> a été améliorée et permet d'accéder à **1a** avec un rendement de 87%. Ce résultat est obtenu en traitant **5** par 20 équivalents de NaI dans l'acétone.



Les données spectroscopiques de **1a** sont en accord avec celle de la littérature :

- en RMN  $^1\text{H}$ , les protons du  $\text{CH}_2\text{I}$  résonnent sous la forme de doublets dédoublés à 3.25 ppm et 3.14 ppm avec des constantes de couplage  $^2J$  de 10.0 Hz et  $^3J$  de 8.5 Hz et 5.0 Hz.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'iode résonne à 6.6 ppm.

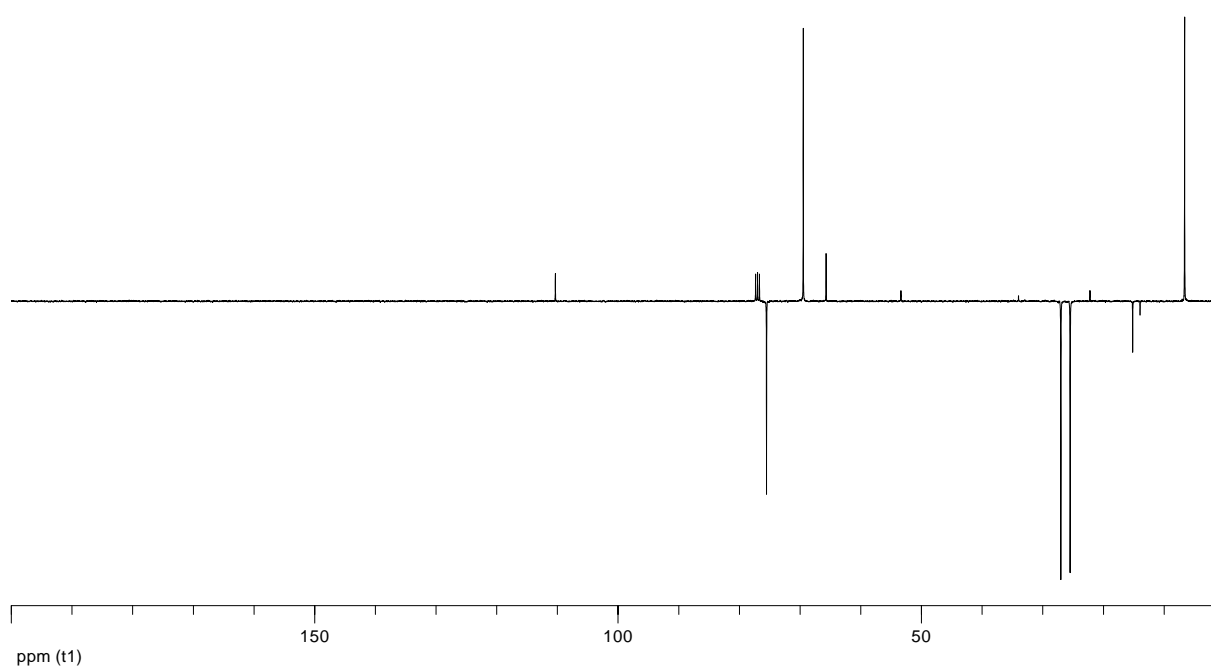
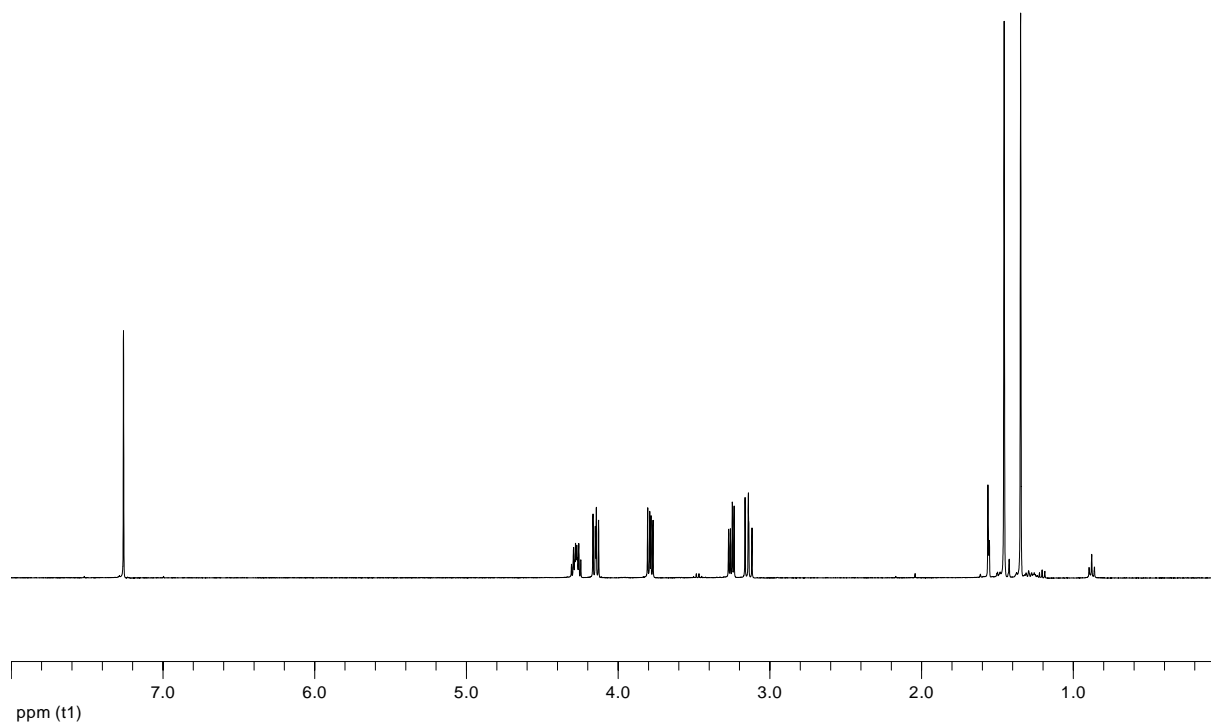
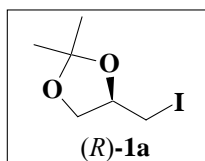
- le dérivé iodé (*R*)-**1a** a un pouvoir rotatoire de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 35.5$  (c 6.05,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) (*lit*  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 34.5$  (c 5.94,  $\text{C}_6\text{H}_6$ )).

*Le dérivé iodé (*R*)-**1a** a été préparé à partir du solkétal en deux étapes et 82% de rendement global.*

<sup>70</sup> a) Y. Kawakami, T. Asai, K. Umeyama, Y. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3581-3585; b) C. Kaiser, C.J. Spagnuolo, T.C. Adams, V.H. Audia, A.C. Dupont, H. Hatoum, V.C. Lowe, J.C. Prosser, B.L. Sturm, L. Noronha-Blob, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4415-4424.

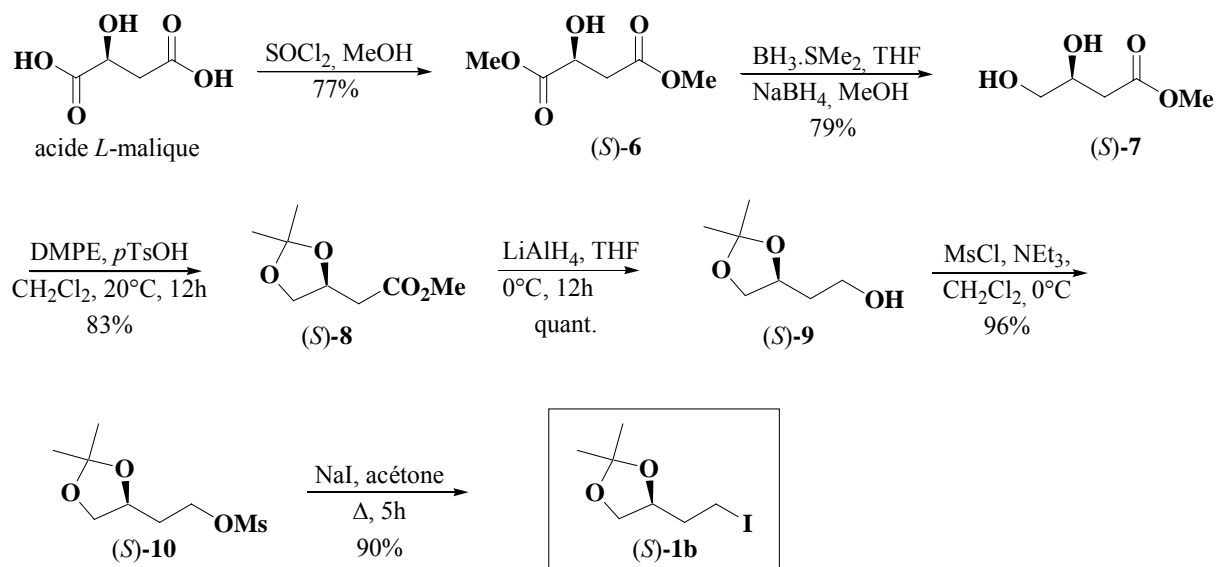


# Spectres de RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ de **1a**



## II - 2 - 2 - Synthèse de 1b

La synthèse de **1b** a été effectuée à partir d'acide *L*-malique en s'inspirant de la synthèse décrite par Watanabe et coll.<sup>71</sup>



Dans une première étape, l'acide *L*-malique est estérifié par le méthanol en présence de chlorure de thionyle avec un rendement de 77%. L' $\alpha$ -hydroxydiester **6** libéré est réduit sélectivement en alcool **7** par utilisation d'une combinaison de borane diméthylsulfure dans le THF et d'une quantité catalytique de borohydrure de sodium<sup>72</sup> avec un rendement de 79%.

Le diol-ester **7** est caractérisé notamment en RMN  $^{13}\text{C}$  par ses deux carbones porteurs d'une fonction alcool résonnant à 65.5 ppm pour le  $\text{CH}_2\text{OH}$  et à 68.5 ppm pour le  $\text{CHOH}$  et par le carbone à 51.6 ppm caractéristique d'un groupement OMe.

Le composé **7**, traité par le diméthoxypropane (DMPE) dans le chlorure de méthylène en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (catalyse acide), est protégé sous la forme d'acétonide **8** avec un rendement de 83%.

La structure de **8** est confirmée principalement par :

- en IR, la disparition de la bande de vibration de la liaison O-H à  $3400\text{ cm}^{-1}$ .
- en RMN  $^1\text{H}$ , l'apparition de deux singulets à 1.39 ppm et 1.33 ppm correspondants aux groupements méthyles de l'acétonide.

<sup>71</sup> K. Mori, H. Watanabe, *Tetrahedron* **1986**, 42, 295-304.

<sup>72</sup> S. Saito, Y. Hasegawa, M. Inaba, R. Nishida, T. Fujii, S. Nomizu, T. Moriwake, *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone cétalique de l'acétonide résonne à 109.2 ppm et les deux carbones des groupements méthyles à respectivement 26.8 ppm et 25.5 ppm.

La fonction ester de **8** est réduite quantitativement en alcool **9** par action de  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF à  $0^\circ\text{C}$ .

La formation de l'alcool est confirmée, entre autres, par :

- la disparition en IR de la bande à  $1740\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la vibration du groupement carboxyle,

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , l'apparition d'un pic à 60.4 ppm correspondant au  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

- (*S*)-**9** présente un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 1.8$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ) conforme à celui décrit dans la littérature (*lit*<sup>73</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 1.7$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )).

L'activation de l'alcool **9** en mésylate **10** est réalisée classiquement par traitement par le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le chlorure de méthylène. Le mésylate **10** obtenu n'est pas purifié et est immédiatement mis en présence de 20 équivalents d'iodure de sodium dans l'acétone pour conduire au synthon iodé attendu **1b** avec 90% de rendement.

La structure de **1b** est confirmée par ses données spectroscopiques et notamment :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe deux singulets à 1.41 ppm et 1.35 ppm pour les groupements méthyles de l'acétonide, deux doublets dédoublés à respectivement 4.08 ppm et 3.57 ppm avec des constantes de couplage  $^2J$  de 8.0 Hz et  $^3J$  de 6.0 Hz correspondants aux protons  $\text{CH}_2\text{-O}$  et un doublet détriplé dédoublé à 4.18 ppm intégrant pour le proton  $\text{CH-O}$ .

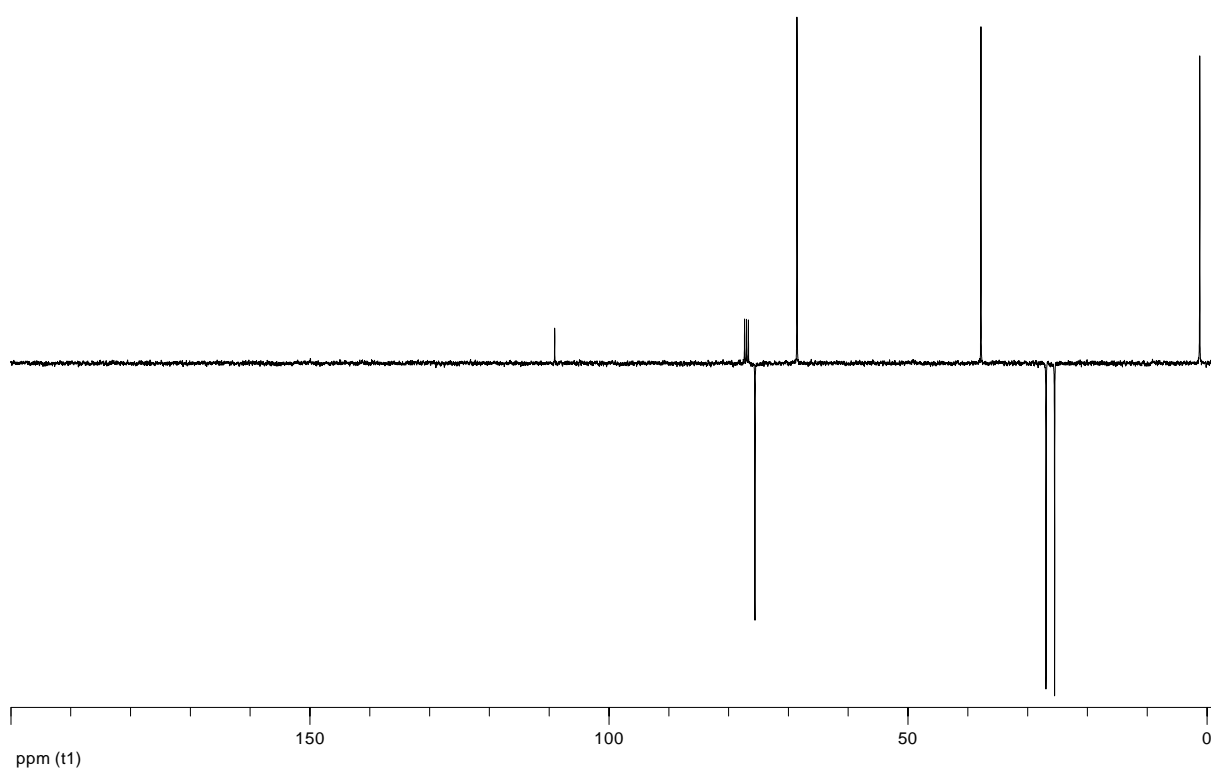
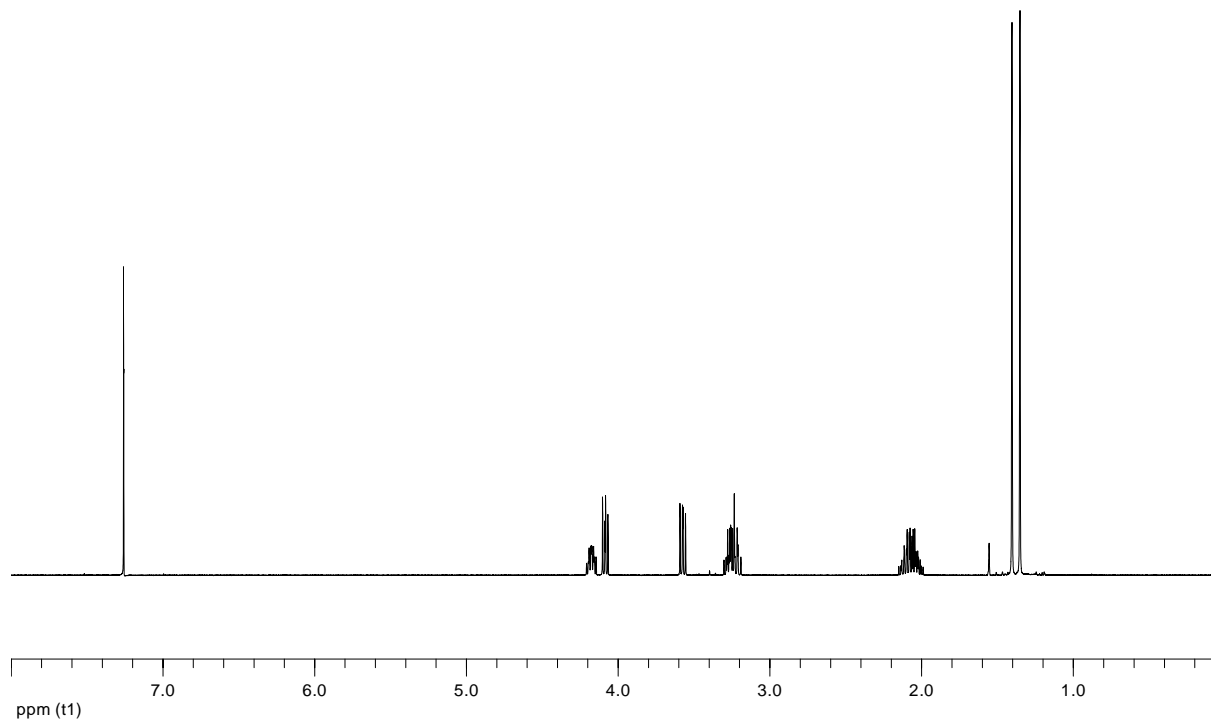
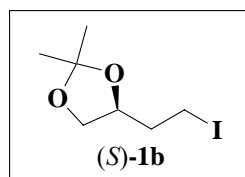
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'iode ( $\text{CH}_2\text{I}$ ) résonne à 1.20 ppm, le carbone cétalique de l'acétonide apparaît à 109.1 ppm et les deux groupements méthyles à respectivement 26.9 ppm et 25.5 ppm.

- (*S*)-**1b** a un pouvoir rotatoire  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 23.8$  (c 2.08,  $\text{CHCl}_3$ ) en accord avec celui cité dans la littérature (*lit*<sup>71</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 22.3$  (c 2.12,  $\text{CHCl}_3$ )).

*Le dérivé iodé (*S*)-1b a été préparé en 6 étapes et 44% de rendement global à partir de l'acide L-malique.*

<sup>73</sup> I. Izquiero, M.T. Plaza, R. Robles, C. Rodriguez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3593-3604.

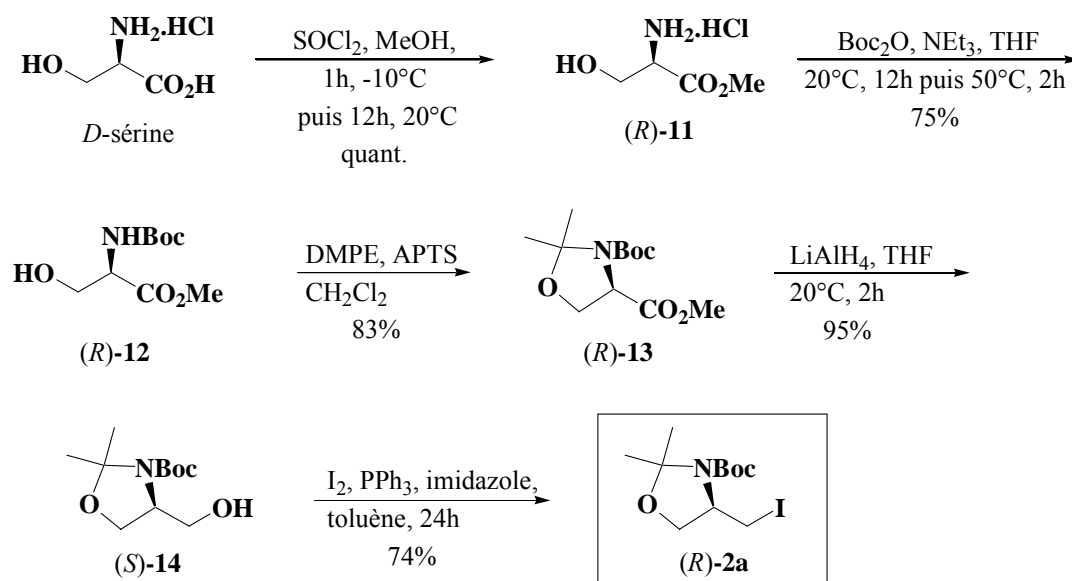
# Spectres de RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ de **1b**



## II - 3 - Synthèse des aminoalcools 2a, 2b, 3a, 3b, 4a et 4b

### II - 3 - 1 - Synthèse de 2a

La synthèse de l'oxazolidine **2a** a été envisagée à partir de la *D*-sérine selon l'approche décrite ci-dessous, en modifiant les conditions expérimentales utilisées par Garner et coll.<sup>74</sup> pour la préparation de l'alcool **14** intermédiaire.



La première étape consiste à estérifier la sérine commerciale, ce qui est réalisé quantitativement dans le méthanol en présence de 1.2 équivalents de chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ) fraîchement distillé.

La fonction amine de l'ester **11** est ensuite protégée par un groupement Boc ( $\text{CO}_2t\text{Bu}$ ). Le composé **11** réagit avec le dicarbonate de *tert*-butyle dans le THF en présence de triéthylamine et conduit à **12** avec un rendement de 75%.

Le composé **12** présente des caractéristiques spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en IR, la bande de vibration de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  de l'ester est à  $1749\text{ cm}^{-1}$ , celle du carbamate à  $1692\text{ cm}^{-1}$ , les bandes de vibration des liaisons OH et NH apparaissent dans une bande élargie à  $3400\text{ cm}^{-1}$ ,

<sup>74</sup> P. Garner, J. Min Park, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361-2364.

- en RMN  $^1\text{H}$ , le groupement NH résonne sous la forme d'un singulet élargi à 5.46 ppm, OH à 2.32 ppm, les méthyles du groupement *tert*-butyle résonnent en singulet à 1.45 ppm.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le groupement carbamate résonne à 155.7 ppm et l'ester à 171.4 ppm.

Le carbamate-alcool **12** est ensuite transformé en oxazolidine **13** par traitement par le 2,2-diméthoxypropane dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique avec un rendement de 83%.

Le composé **13** se présente sous la forme de deux rotamères. Nous citons ici quelques données spectroscopiques les plus caractéristiques:

- en IR, les bandes de vibration de la liaison C=O de l'ester et du carbamate sont détectées à  $1758\text{ cm}^{-1}$  et  $1708\text{ cm}^{-1}$  respectivement,

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe les deux groupements méthyles de l'acétonide à 1.42 ppm (rotamère a), 1.53 ppm (rotamère b), 1.63 ppm (rotamère a) et 1.67 ppm (rotamère b). On note également la disparition du singulet élargi correspondant au N-H.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , tous les carbones sont dédoublés. Le carbone de l'acétonide ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) résonne à 94.2 ppm (rotamère a) et 94.8 ppm (rotamère b), celui du groupement Boc à 80.6 ppm (rotamère a) et 80.0 ppm (rotamère b). Le carbone du groupement ester conduit à deux signaux à 171.0 ppm (rotamère a) et 171.5 ppm (rotamère b).

- le pouvoir rotatoire mesuré de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 53.6$  (c 2.02,  $\text{CHCl}_3$ ) est en accord avec celui donné dans la littérature pour son énantiomère ( $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = - 46.7$  (c 1.30,  $\text{CHCl}_3$ ). Il est conforme à celui décrit par Garner pour le même produit ( $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = + 53^\circ$ ) mais sans concentration.

La réduction de la fonction ester de **13** s'effectue par action de  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF à  $20^\circ\text{C}$ <sup>75</sup> et conduit avec 95% de rendement à l'alcool **14**.

Le composé **14** présente les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

- en IR, on observe la disparition de la bande de vibration de la fonction ester et l'apparition d'une bande large à  $3427\text{ cm}^{-1}$ .

- en RMN  $^1\text{H}$ , le spectre est mal résolu du fait de la coalescence des deux rotamères; on peut noter toutefois la disparition du signal de l'ester méthylique à 3.75 ppm.

---

<sup>75</sup> W.R. Roush, J.A. Hunt *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 798-806.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de la fonction alcool résonne à 62.7 ppm (rotamère a) et 64.7 ppm (rotamère b).

- le pouvoir rotatoire mesuré de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 24.5$  (c 2.3,  $\text{CHCl}_3$ ) est en accord avec celui cité dans la littérature ( $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = + 23.6$  (c 1.44,  $\text{CHCl}_3$ ))

Traité par du diiode en présence de triphénylphosphine et d'imidazole dans le toluène, **14** fournit avec 74% de rendement le dérivé iodé (*R*)-**2a** qui se présente sous la forme de deux rotamères.

Quelques caractéristiques spectroscopiques pour **2a** :

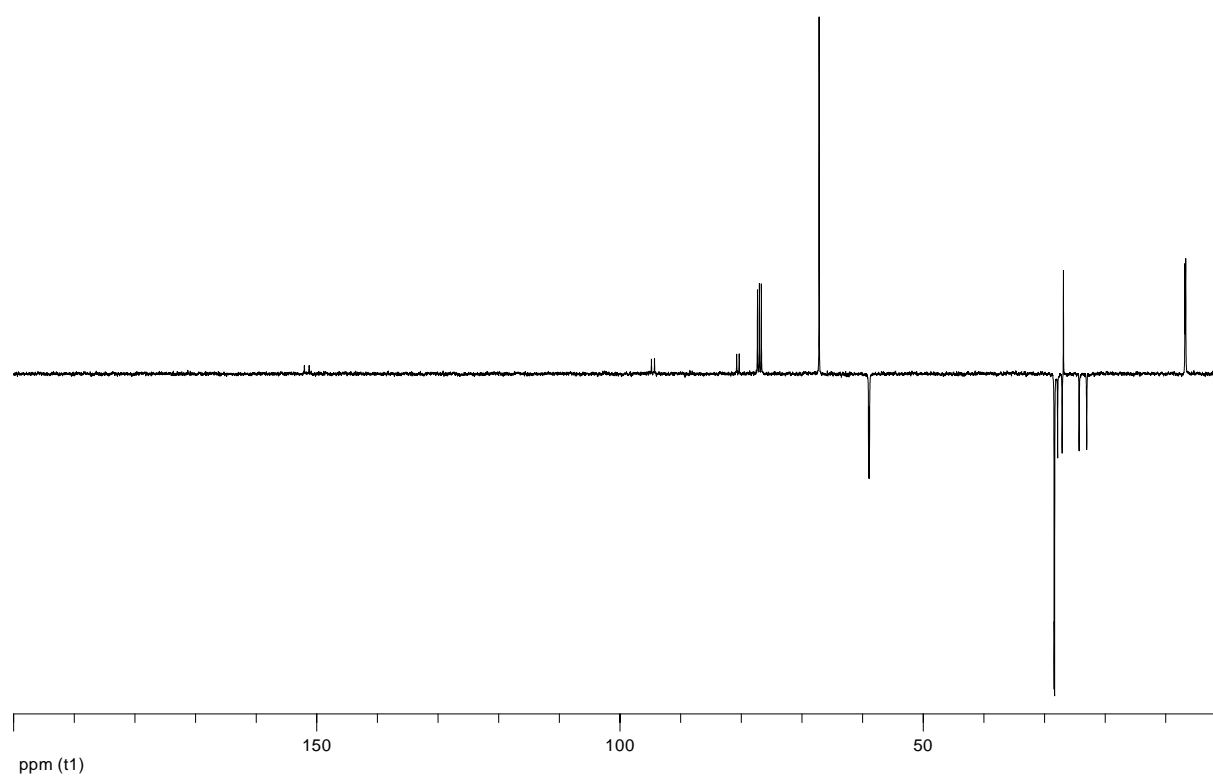
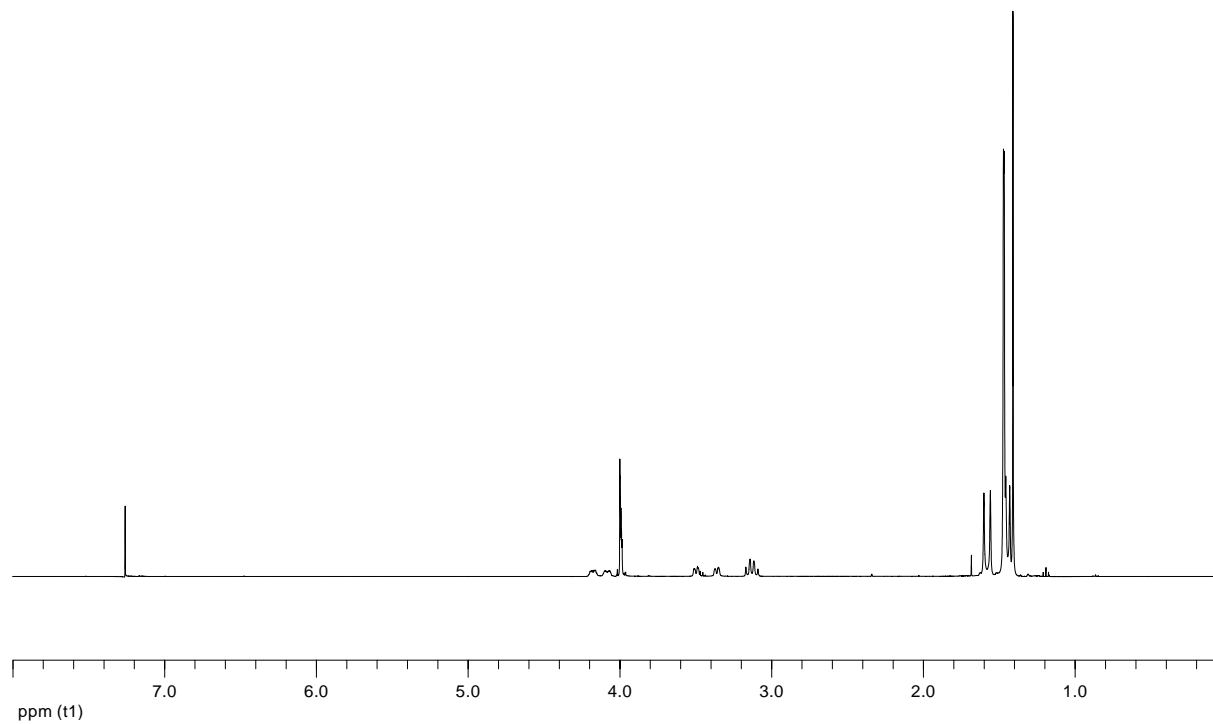
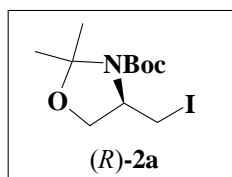
- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe triplet à 3.14 ppm et un doublet élargi à 3.36 ppm pour le rotamère a, et un doublet dédoublé à 3.50 ppm et un triplet à 3.14 ppm pour le rotamère b, correspondant aux deux protons du groupement  $\text{CH}_2\text{I}$ .

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone cétalique de l'acétonide ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) résonne à 94.3 ppm (rotamère a) et 94.8 ppm (rotamère b), le carbone porteur de l'iode ( $\text{CH}_2\text{I}$ ) résonne à 6.7 ppm (rotamère a) et 6.8 ppm (rotamère b).

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 5.5$  (c 1.86,  $\text{CHCl}_3$ ).

*En conclusion, le synthon iodé (*R*)-**2a** a été préparé en cinq étapes et 44% de rendement à partir de la D-sérine.*

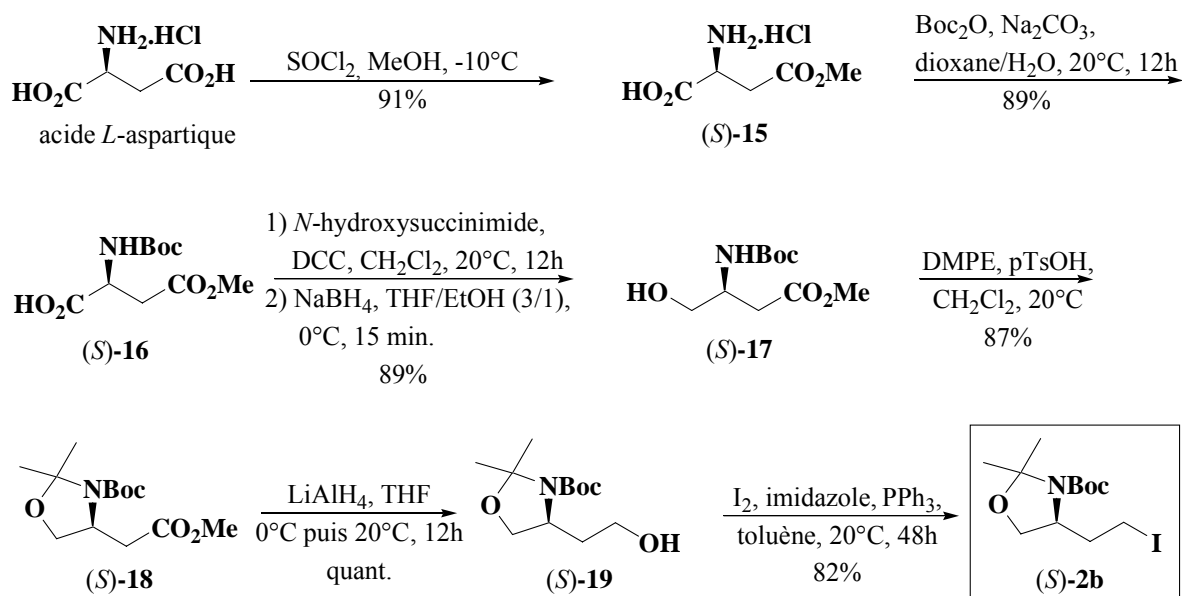
Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **2a**





## II - 3 - 2 - Synthèse de 2b

L'accès au synthon iodé **2b** a été envisagé à partir de l'acide *L*-aspartique, selon la synthèse mise au point par Yamamoto et coll<sup>76</sup> que nous rappelons dans le schéma ci-dessous.



L'acide aspartique est, dans une première étape, mono-estérifié, avec un rendement de 91%, par traitement dans le méthanol absolu, en présence de 1.4 équivalents de chlorure de thionyle.

L'aminoester **15** ainsi obtenu est protégé sous forme de Boc (Boc<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxane/H<sub>2</sub>O : 2/1) et conduit au carbamate **16** avec 89% de rendement.

Le composé **16** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en RMN <sup>1</sup>H, le proton acide apparaît comme un singulet élargi à 9.88 ppm et les groupements méthyles du carbamate résonnent sous la forme d'un singulet à 1.42 ppm.

- en RMN <sup>13</sup>C, le C=O du groupement carboxyle résonne à 175.4 ppm, celui de l'ester méthylique à 171.6 ppm et celui du carbamate à 155.6 ppm.

La réduction sélective de la fonction acide de **16** s'effectue classiquement en deux étapes successives : une activation par le DCC (dicyclohexylcarbodiimide) en présence de *N*-hydroxysuccinimide dans le chlorure de méthylène conduit *in situ* à un ester qui est réduit

<sup>76</sup> I. Kadota, S. Saya, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **1997**, 46, 335-348.

dans le milieu réactionnel même par le borohydure de sodium. On isole après purification l'alcool **17** avec 89% de rendement.

La structure de **17** est confirmée par comparaison avec des données de la littérature<sup>77</sup> :

- en IR, on observe la disparition de la bande de vibration du groupement carboxyle à  $1710\text{ cm}^{-1}$  et l'apparition d'une bande à  $3360\text{ cm}^{-1}$  due à la vibration de la liaison OH.
- en RMN  $^1\text{H}$ , le proton de la fonction alcool résonne en singulet élargi à 2.48 ppm et les protons en  $\alpha$  de l'alcool sous la forme d'un triplet à 3.71 ppm de constante de couplage  $J = 5.5\text{ Hz}$ .
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le pic à 175.4 ppm dû au C=O de la fonction acide carboxylique a disparu. Le carbone porteur de la fonction OH ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) résonne à 63.8 ppm.

Le composé **17** est finalement transformé en oxazolidine **18**, avec un rendement de 87%, par traitement par le 2,2-diméthoxypropane dans le chlorure de méthylène en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique.

Il se présente sous la forme de deux rotamères a et b et est caractérisé par :

- en IR, les deux bandes de vibration des liaisons C=O de l'ester et du carbamate à respectivement  $1740\text{ cm}^{-1}$  et  $1700\text{ cm}^{-1}$ ,
- en RMN  $^1\text{H}$ , les groupements méthyles de l'acétonide apparaissent en singulets à 1.56 ppm (rotamère b), 1.52 ppm (rotamère a) et 1.45 ppm (rotamères a et b) ; le singulet élargi à 5.21 ppm correspondant au N-H a disparu.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone tertiaire du groupement Boc ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) résonne à 80.4 ppm (rotamère a) et 80.0 ppm (rotamère b). Le signal du carbone aminocétalique quant à lui est à 93.3 ppm (rotamère a) et 93.8 ppm (rotamère b).
- le pouvoir rotatoire mesuré de  $[\alpha]_D^{25} = +28.2$  (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ) est en accord avec celui décrit dans la littérature<sup>76</sup> ( $[\alpha]_D^{27} = +27.9$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

La réduction de la fonction ester de **18** s'effectue classiquement, par action de  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF, et conduit quantitativement à l'alcool **19**.

L'alcool **19** présente des caractéristiques spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en IR, la bande de vibration du carbonyle de l'ester a disparu, une bande de vibration caractéristique d'une liaison O-H apparaît à  $3260\text{ cm}^{-1}$ .

---

<sup>77</sup> T. Markidis, G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1919-1923.

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe un singulet élargi à 3.63 ppm correspondant au proton de l'alcool ; l'un des protons du groupement  $\text{CH}_2\text{OH}$  résonne dans un massif centré à 3.99 ppm, l'autre à 3.53 ppm sous la forme d'un triplet élargi de constante de couplage  $^2J = ^3J = 10.5 \text{ Hz}$ .
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de la fonction alcool résonne à 58.6 ppm.

L'alcool **19** est finalement traité par le diiode en présence de triphénylphosphine et d'imidazole dans le toluène<sup>78</sup> pour conduire au dérivé iodé **2b** avec 82% de rendement.

Le composé **2b** se présente sous la forme de deux rotamères pour lesquels les données spectrales sont en accord avec la structure proposée :

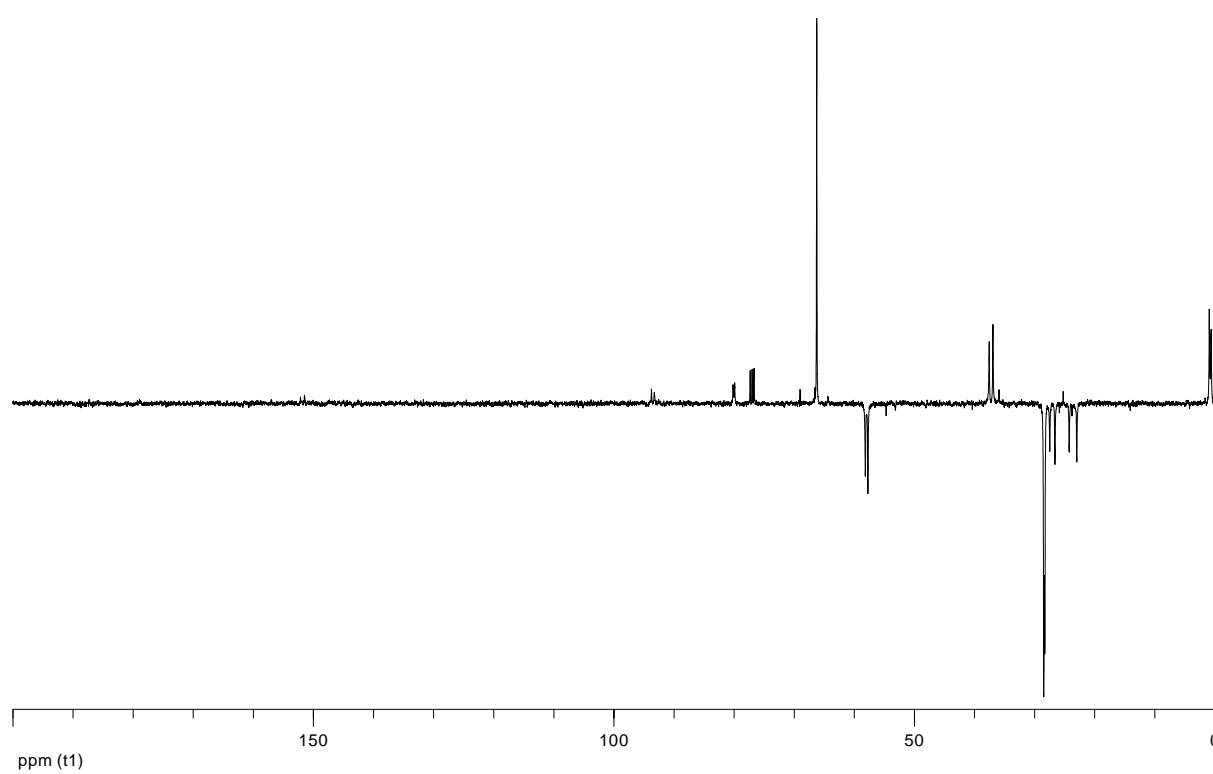
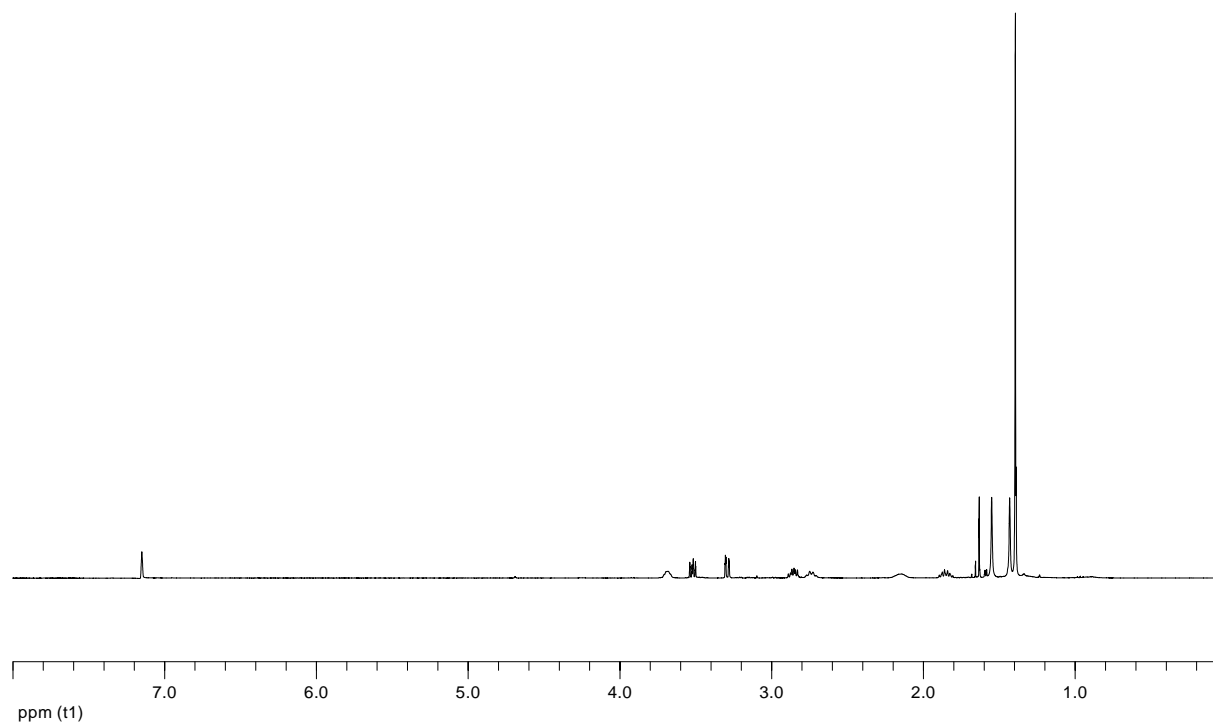
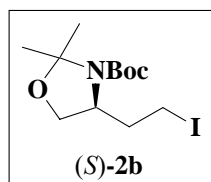
- en IR, la bande de vibration de l'alcool à  $3260 \text{ cm}^{-1}$  a disparu.
- en RMN  $^1\text{H}$  (spectre réalisé dans  $\text{C}_6\text{D}_6$  à  $70^\circ\text{C}$ ), les groupements méthyles du *tert*-butylcarbamate résonnent en singulet à 1.39 ppm, ceux de l'oxazolidine à 1.43 ppm et 1.55 ppm.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le C=O du carbamate est détecté à 152.1 ppm (rotamère a) et 151.5 ppm (rotamère b), le carbone porteur de l'iode résonne à 0.6 ppm (rotamère a) et 0.9 ppm (rotamère b).
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 17.8$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ) ce qui est en accord avec celui décrit pour son énantiomère<sup>79</sup> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 16.2$  (c 2.6,  $\text{CHCl}_3$ )).

*Finalement, le composé (S)-2b est préparé en six étapes et avec un rendement global de 51% à partir d'acide L-aspartique.*

<sup>78</sup> Y. Ohnishi, Y. Ishikawa *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 997-999.

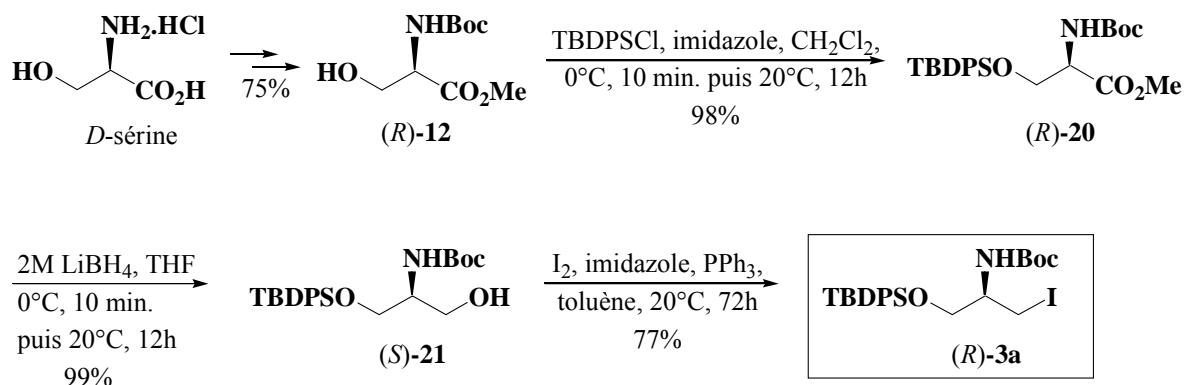
<sup>79</sup> P.N. Collier, A.D. Campbell, I. Patel, T.M. Raynham, R.J.K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1802-1815.

# Spectres de RMN $^1\text{H}$ et $^{13}\text{C}$ de **2b**



### II - 3 - 3 - Synthèse de 3a

La synthèse de **3a** s'effectue au départ de l'alcool **12**, issu de la *D*-sérine selon le schéma ci-après :



La fonction alcool de **12** est transformée avec 98% de rendement en éther silylé (*tert*-butyldiphénylsilyle : TBDPS) pour conduire au composé **20** dont la structure est confirmée par ses données spectroscopiques :

- en IR, on observe trois bandes de vibrations intenses à  $3447\text{ cm}^{-1}$  (NH),  $1750\text{ cm}^{-1}$  (COO) et  $1719\text{ cm}^{-1}$  (NCOO) ;

- en RMN  $^1\text{H}$ , on note un doublet à 5.42 ppm correspondant au proton NH, la disparition du singulet élargi à 2.32 ppm du proton alcool et l'apparition d'un singulet à 1.03 ppm, intégrant pour neuf protons, correspondant à la résonance des méthyles du groupement TBDPS.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone tertiaire du groupement *tert*-butyle du TBDPS résonne à 19.2 ppm, les méthyles à 26.7 ppm. Le carbone porteur de l'éther silylé ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ) est observé à 64.6 ppm ;

- le pouvoir rotatoire mesuré de  $[\alpha]_D^{25} = -15.5$  (c 4.5,  $\text{CHCl}_3$ ) est en accord avec celui cité dans la littérature<sup>80</sup> ( $[\alpha]_D^{27} = -13.4$  (c 0.62,  $\text{CHCl}_3$ )).

L'ester méthylique **20** est ensuite réduit en alcool **21** par le borohydrure de lithium dans le THF avec 99% de rendement.<sup>81</sup>

<sup>80</sup> K.C. Nicolaou, K. Koide, M.E. Bunnage, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 454-466.

<sup>81</sup> a) R. Dave, N. A. Sasaki, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 15-18, b) A. Avenoza, C. Cativiela, F. Corzana, J.-M. Peregrina, M.M. Zurbano, *Synthesis* **1997**, 1146 - 1150.

L'alcool **21** présente des données spectroscopiques en accord avec celles de la littérature :

- en IR, la bande de vibration du groupement carboxyle a disparu.
- en RMN  $^1\text{H}$ , les protons des groupements méthyles de Si-*t*Bu résonnent à 1.07 ppm et ceux du carbamate à 1.44 ppm. Le NH apparaît sous la forme d'un doublet à 5.09 ppm de constante de couplage  $J = 5.0$  Hz. Le proton de l'alcool est lui détecté à 2.53 ppm sous la forme d'un singulet élargi.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le C=O du carbamate résonne à 156.1 ppm, les carbones tertiaires porteurs des méthyles apparaissent à 79.6 ppm pour le groupement Boc et à 19.2 ppm pour le groupement TBDPS. Le carbone porteur de la fonction alcool est observé à 63.6 ppm.
- le pouvoir rotatoire mesuré de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.65$  (c 3.7,  $\text{CHCl}_3$ ) est en accord avec celui de l'énantiomère (*R*) décrit dans la littérature<sup>82</sup> avec une valeur de  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +5.2$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Dans une dernière étape, l'alcool **21** est déplacé par de l'iode en présence d'imidazole et de triphénylphosphine. Le dérivé iodé **3a** est isolé après purification avec 77% de rendement.

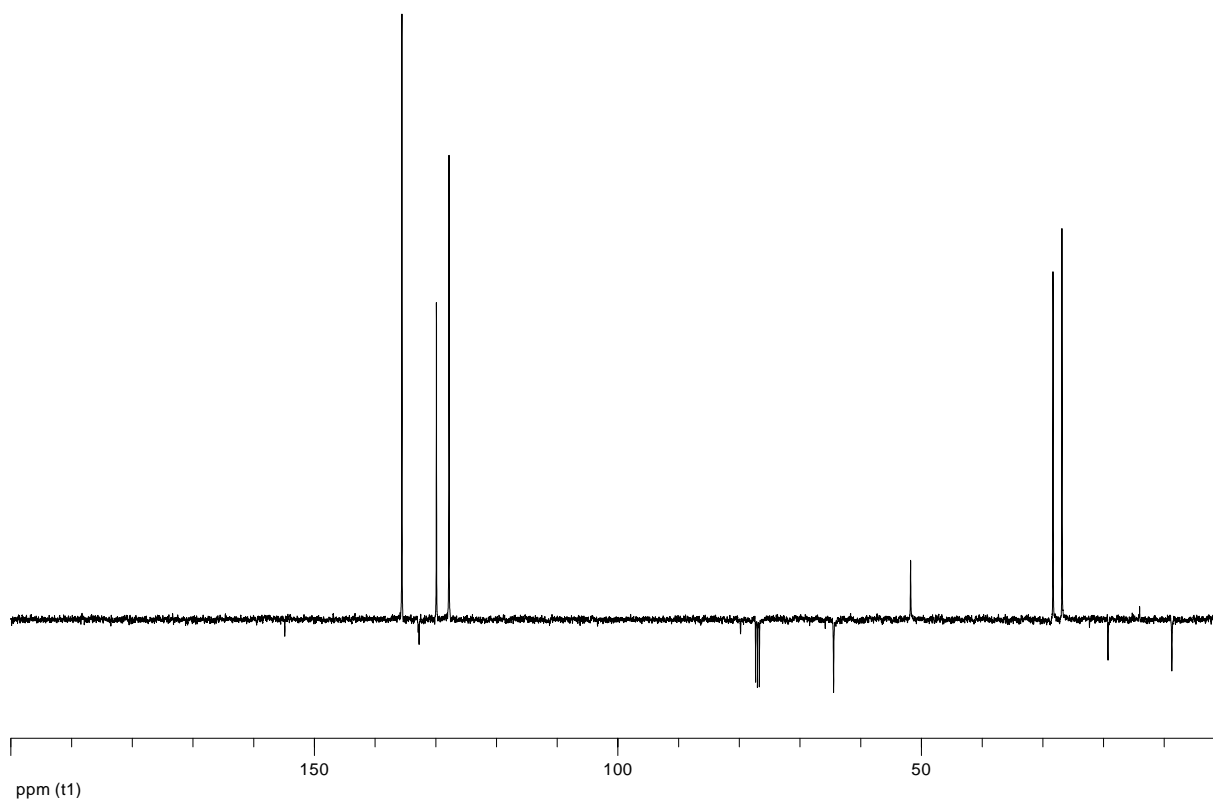
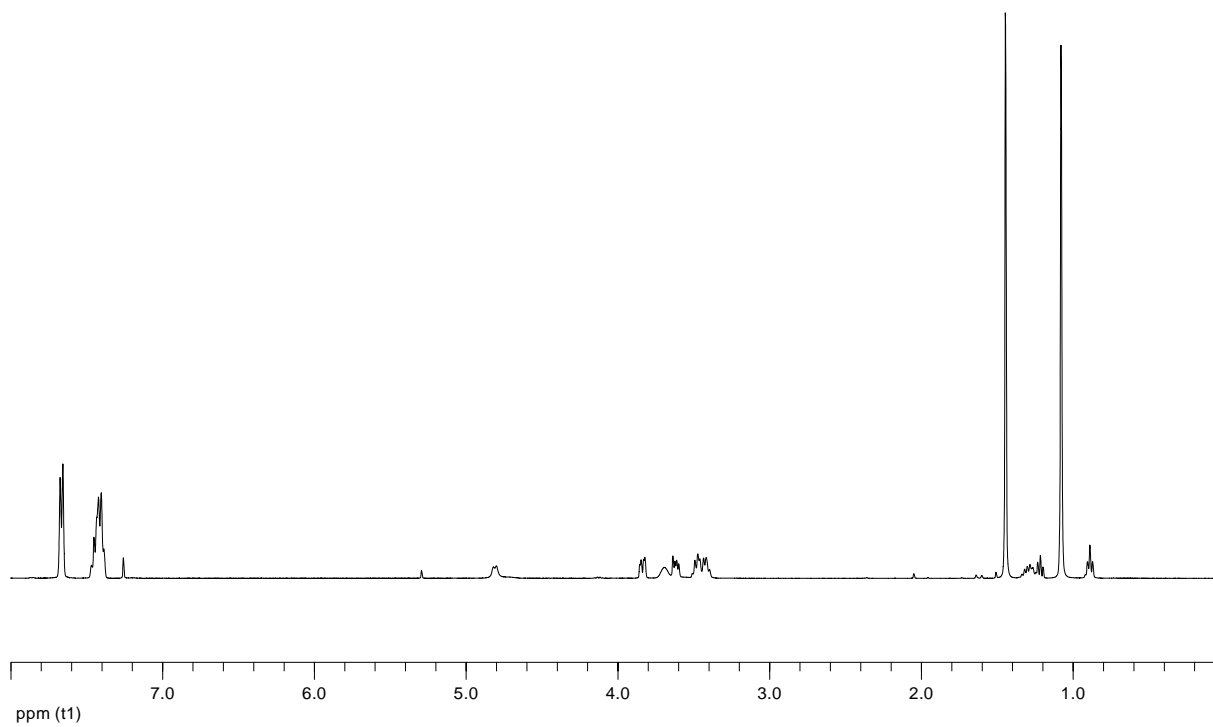
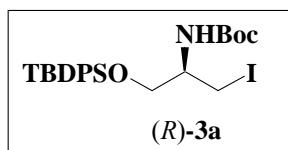
On observe pour **3a** :

- en IR, la disparition de la bande à  $3276\text{ cm}^{-1}$  (vibration de la fonction alcool).
- en RMN  $^1\text{H}$ , les protons du carbone porteur de l'iode résonnent sous forme de deux doublets dédoublés à respectivement 3.49 ppm et 3.43 ppm de constantes de couplage  $^2J = 15.5$  Hz et  $^3J = 7.0$  et  $9.0$  Hz respectivement.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le pic à 63.6 ppm de  $\text{CH}_2\text{OH}$  s'est déplacé à 8.7 ppm, correspondant à un groupement  $\text{CH}_2\text{I}$ .
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.79$  (c 7.3,  $\text{CHCl}_3$ )

*En conclusion, le composé (R)-3a a été obtenu en cinq étapes et 56% de rendement global à partir de la D-sérine.*

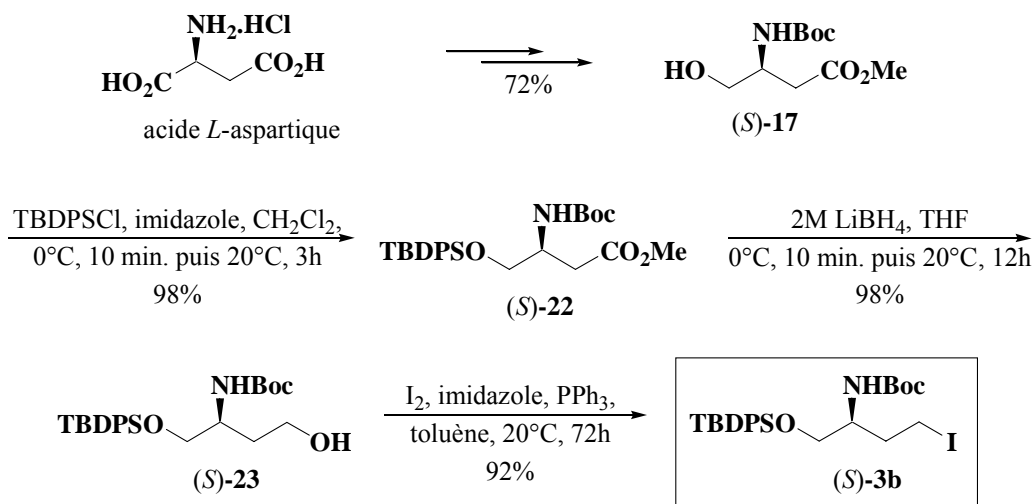
---

<sup>82</sup> D. Rajesh, N.A. Sasaki, *Org. Lett.* **2004**, 6, 15-18.

Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **3a**

## II - 3 - 4 - Synthèse de 3b

Elle est réalisée à partir du carbamate-alcool **17**, déjà obtenu au cours de la synthèse de **2b** (cf II - 3 - 2), selon la même approche que pour la préparation de **3a**.



La fonction alcool de **17** est protégée, comme pour **3a**, sous forme d'éther silylé par le chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle en présence d'imidazole dans le chlorure de méthylène, et conduit à **22** avec 98% de rendement.

Le composé **22** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en IR, on observe plus particulièrement deux bandes intenses à 1745 cm<sup>-1</sup> et à 1720 cm<sup>-1</sup> correspondant à la vibration de la liaison C=O des groupements carboxyle et carbamate.

- en RMN <sup>1</sup>H, le proton NH est un doublet centré à 5.09 ppm de constante de couplage <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, les méthyles des groupements *tert*-butyles du Boc et du TBDPS résonnent sous la forme de singulets à respectivement 1.44 ppm et 1.07 ppm.

- en RMN <sup>13</sup>C, les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyles apparaissent à 79.3 ppm (Boc) et à 19.2 ppm (TBDPS), le carbone porteur de l'éther silylé est déblindé à 64.9 ppm.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = -7.9$  (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>).

L'ester **22** est ensuite réduit en alcool **23** par une solution de borohydrure de lithium dans le THF avec un rendement de 98%.

Nous présentons quelques données spectroscopiques pour le composé **23** :

- en IR, on observe la disparition de la bande ester à 1745cm<sup>-1</sup>.



- en RMN  $^1\text{H}$ , le singulet à 3.64 ppm correspondant au méthyle du  $\text{CO}_2\text{Me}$  a disparu et on note la présence d'un singulet élargi à 3.42 ppm correspondant au proton de la fonction alcool. On observe également l'apparition d'un multiplet à 3.66 ppm intégrant pour deux protons et correspondant aux protons du  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , un carbone primaire supplémentaire correspondant au  $\text{CH}_2\text{OH}$  est détecté à 58.7 ppm et les pics à 171.8 ppm et 51.6 ppm dus au groupe méthoxycarbonyl ont disparu.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.7$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Dans une dernière étape, le groupement hydroxyle **23** est substitué par l'iode par action de diiode en présence de triphénylphosphine et d'imidazole dans le toluène. Le dérivé **3b** est obtenu avec 92% de rendement après purification.

Le synthon iodé **3b** présente les données spectroscopiques caractéristiques suivantes :

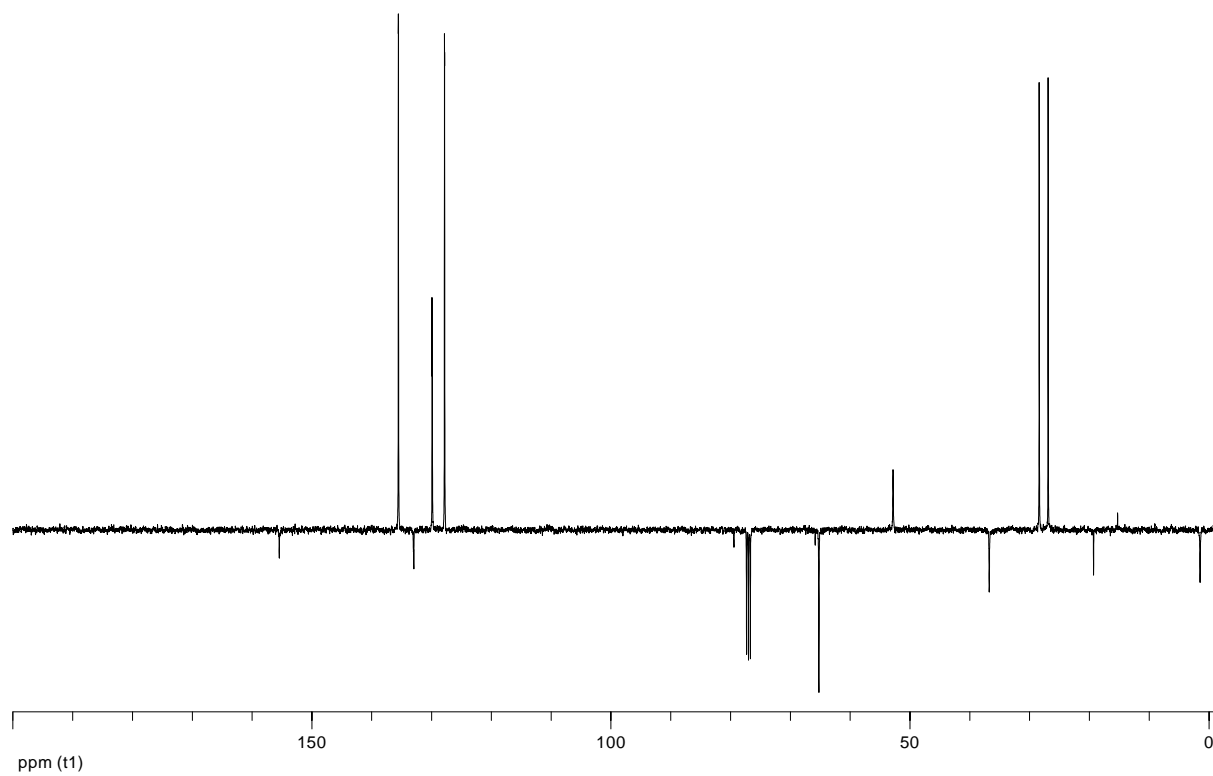
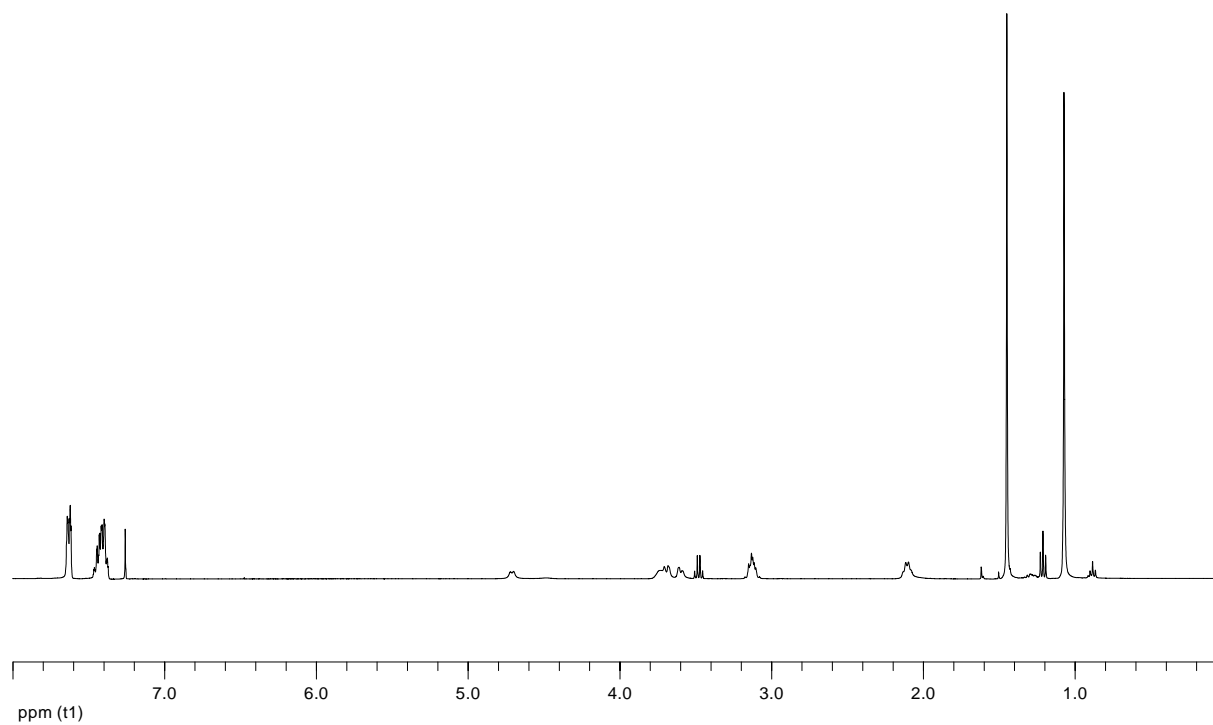
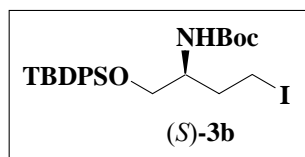
- en IR, la bande de vibration de la fonction alcool a disparu, on observe les bandes de vibration du NH et du carbamate à respectivement  $3440\text{ cm}^{-1}$  et  $1707\text{ cm}^{-1}$ .

- en RMN  $^1\text{H}$ , le multiplet à 3.66 ppm correspondant aux deux protons du  $\text{CH}_2\text{OH}$  s'est déplacé à 3.13 ppm pour les deux protons du  $\text{CH}_2\text{I}$ .

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le pic correspondant au carbone du  $\text{CH}_2\text{OH}$  à 58.7 ppm a disparu et un nouveau pic apparaît à 1.5 ppm caractéristique d'un  $\text{CH}_2\text{I}$ . Le carbone en  $\gamma$  de l'iode porteur du carbamate est lui déblindé à 52.8 ppm.

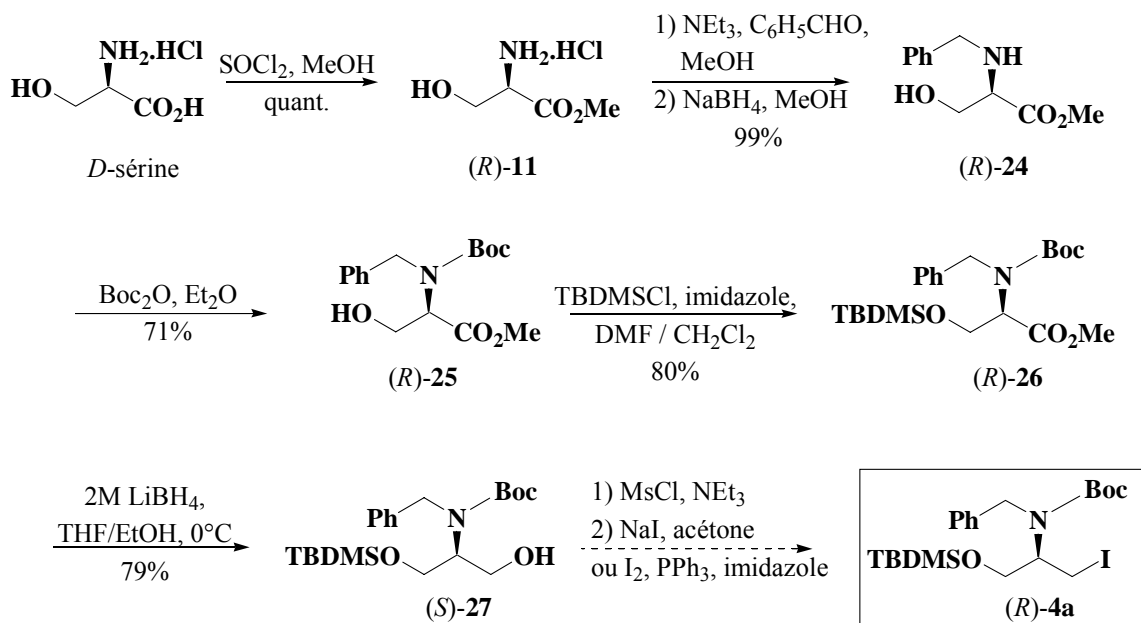
- le pouvoir rotatoire mesuré pour le composé (*S*)-**3b** est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.9$  (c 2.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

*Finalement, le composé (*S*)-**3b** a été préparé en cinq étapes et 64% de rendement global à partir de l'acide L-aspartique.*

Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **3b**

## II - 3 - 5 - Synthèse de 4a

La synthèse de **4a** a été envisagée à partir de la *D*-sérine<sup>83</sup> selon le schéma ci-après :



L'amine **11** subit, dans une première étape, une réaction d'amination réductrice : la condensation de **11** sur le benzaldéhyde en présence de triéthylamine libère une imine intermédiaire qui est réduite *in situ* par  $\text{NaBH}_4$ . L'ester méthylique de la *N*-benzylsérine **24** est isolé avec 99% de rendement.

Le composé **24** présente des données spectroscopiques en accord avec la structure proposée :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe deux signaux correspondant aux protons benzyliques, l'un sous la forme d'un doublet dédoublé à 3.87 ppm, l'autre situé dans un massif à 3.73 ppm ;
- le pouvoir rotatoire mesuré est  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.6$  (c 6.2,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>84</sup> :  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +36.5$  (c 0.39,  $\text{CHCl}_3$ )).

L'amine secondaire de **24** est alors substituée par un groupement Boc dans les conditions classiques avec un rendement de 71%.

Le carbamate **25** présente des données spectroscopiques en accord avec celles décrites dans la littérature et plus particulièrement :

- en RMN  $^1\text{H}$ , le spectre est mal résolu de par la coalescence des deux rotamères;

<sup>83</sup> J. Jurczak, D. Gryko, E. Kobrzycka, H. Gruza, P. Prokopowicz, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6051-6064.

<sup>84</sup> C.M. Thompson, A.J. Frick, D.L.C. Green, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 111-116.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le C=O du carbamate résonne à 155.3 ppm, le carbone tertiaire du groupement Boc à 81.3 ppm.

- le pouvoir rotatoire mesuré de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 28.7$  (c 2.4,  $\text{CHCl}_3$ ) est conforme à celui décrit dans la littérature pour son énantiomère (*S*)<sup>85</sup> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 23.6$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

La fonction alcool de **25** est ensuite protégée sous forme d'éther silylé **26** par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS), par action de TBDMSCl en présence d'imidazole dans un mélange diméthylformamide / chlorure de méthylène avec un rendement de 80%.

Le composé **26** se présente sous la forme de deux rotamères a et b avec les données spectroscopiques caractéristiques suivantes :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on note l'apparition de trois signaux entre 0 et - 0.1 ppm, correspondants à  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ,

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone tertiaire du groupement *tert*-butyle du TBDMS résonne à 18.1 ppm pour les deux rotamères, le carbone porteur de l'éther silylé est déblindé à 62.4 (rotamère a) et 62.0 ppm (rotamère b).

- le pouvoir rotatoire mesuré est  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 32.2$  (c 2.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

Le composé **26** est finalement réduit, avec un rendement de 95%, en alcool **27** par action de  $\text{LiBH}_4$  dans un mélange THF / EtOH.

L'alcool **27** présente des données spectroscopiques identiques à celles décrites pour son énantiomère<sup>81</sup> et notamment :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on note l'apparition d'un singulet élargi à 1.80 ppm correspondant au groupement hydroxyle ;

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le signal du C=O du groupement carboxyle à 170.4 ppm a disparu, un signal correspondant à la résonance de  $\text{CH}_2\text{OH}$  apparaît à 61.9 ppm ;

- le pouvoir rotatoire mesuré est  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 6.3$  (c 4.4,  $\text{CHCl}_3$ ) ce qui est en accord avec celui de son énantiomère (*R*)<sup>81</sup> de  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 10.9$  (c 1.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

La dernière étape de la synthèse consiste à substituer le groupement hydroxyle par l'iode. Nous avons d'abord envisagé d'activer la fonction alcool de **27** par un groupement mésylate. Nous avons donc traité le composé **27** par le chlorure de mésyle dans le chlorure de

---

<sup>85</sup> A. Golebiowski, G. Gorins, C.R. Johnson, K. Kiciak, *Pol. J. Chem.*, **1993**, 67, 685-690.

méthylène en présence de triéthylamine à 0°C. Au bout de 2 minutes, l'alcool de départ a entièrement disparu et le mésylate est obtenu quantitativement ; cependant, très instable, il doit être immédiatement mis en réaction. L'échange par de l'iode en présence de NaI dans l'acétone que ce soit à froid, à reflux ou en augmentant les quantités de NaI activé utilisées, ne conduit pas au dérivé iodé **4a** attendu. A température ambiante, la transformation ne s'effectue pas. Lorsque la température de réaction est plus élevée, on observe la formation de nombreux produits de dégradation.

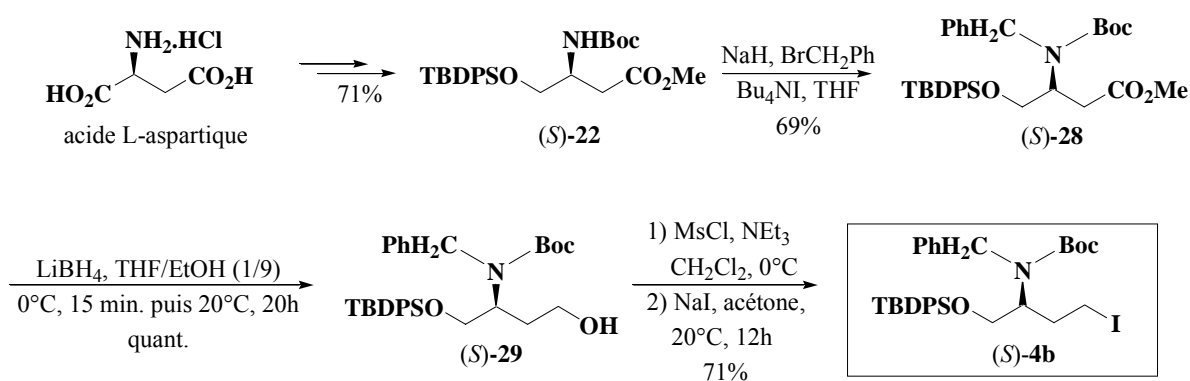
Nous avons alors tenté de déplacer directement le groupement hydroxyle de **27** par du diiode en présence de triphénylphosphine. De la même manière, nous n'avons pu obtenir le synthon iodé **4a**. Aucune trace d'oxyde de triphénylphosphine n'est détectée sur plaque, la réaction n'a pas lieu.

*Le composé (R)-4a n'a pas pu être préparé.*

*L'encombrement de cette petite molécule justifie certainement le manque de réactivité de l'alcool **27** et sa polyfonctionnalisation la trop grande réactivité de son mésylate, qui n'ont pu être, ni l'un ni l'autre, transformés en dérivé iodé.*

### II - 3 - 6 - Synthèse de **4b**

L'accès au synthon iodé **4b** a été envisagé à partir du carbamate **22**, issu de l'acide aspartique (*cf* II-3-3) en utilisant la suite de réactions ci-après :



Dans une première étape, le carbamate **22** est alkylé par le bromure de benzyle<sup>86</sup> dans le THF en présence d'iodure de tétrabutylammonium, ce qui permet d'activer *in situ* le dérivé halogéné utilisé. On isole après purification le composé **28** avec 69% de rendement.

Il se présente sous la forme d'un mélange de deux rotamères a et b avec des caractéristiques spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en IR, on note la disparition de la bande de vibration du NH à 3430 cm<sup>-1</sup> ;
- en RMN <sup>1</sup>H, les protons benzyliques résonnent sous la forme de massifs (rotamères a et b) à 4.49 ppm et 4.72 ppm ;
- en RMN <sup>13</sup>C, le carbone benzylique résonne à 50.5 ppm ;
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = -20.5$  (c 2.42, CHCl<sub>3</sub>)

La réduction de la fonction ester de **28** par LiBH<sub>4</sub> dans un mélange THF / EtOH, libère quantitativement l'alcool **29**, caractérisé par ses données spectroscopiques et notamment :

- en IR, on note l'apparition d'une bande de vibration de la liaison OH à 3437 cm<sup>-1</sup> ;
- en RMN <sup>1</sup>H, les protons du groupe CH<sub>2</sub>OH résonnent sous la forme d'un multiplet à 3.45 ppm;
- en RMN <sup>13</sup>C, le signal du C=O du groupement méthoxycarbonyl à 171.9 ppm a disparu au profit d'un signal à 58.6 ppm, correspondant au carbone de l'alcool primaire;
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = +2.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

Dans une dernière étape, l'alcool **29** est transformé quantitativement en mésylate qui est utilisé dans l'étape suivante sans purification. Le mésylate de **29** est déplacé par NaI dans l'acétone à 20°C. Le dérivé iodé **4b** est obtenu avec 71% de rendement à partir de **29**.

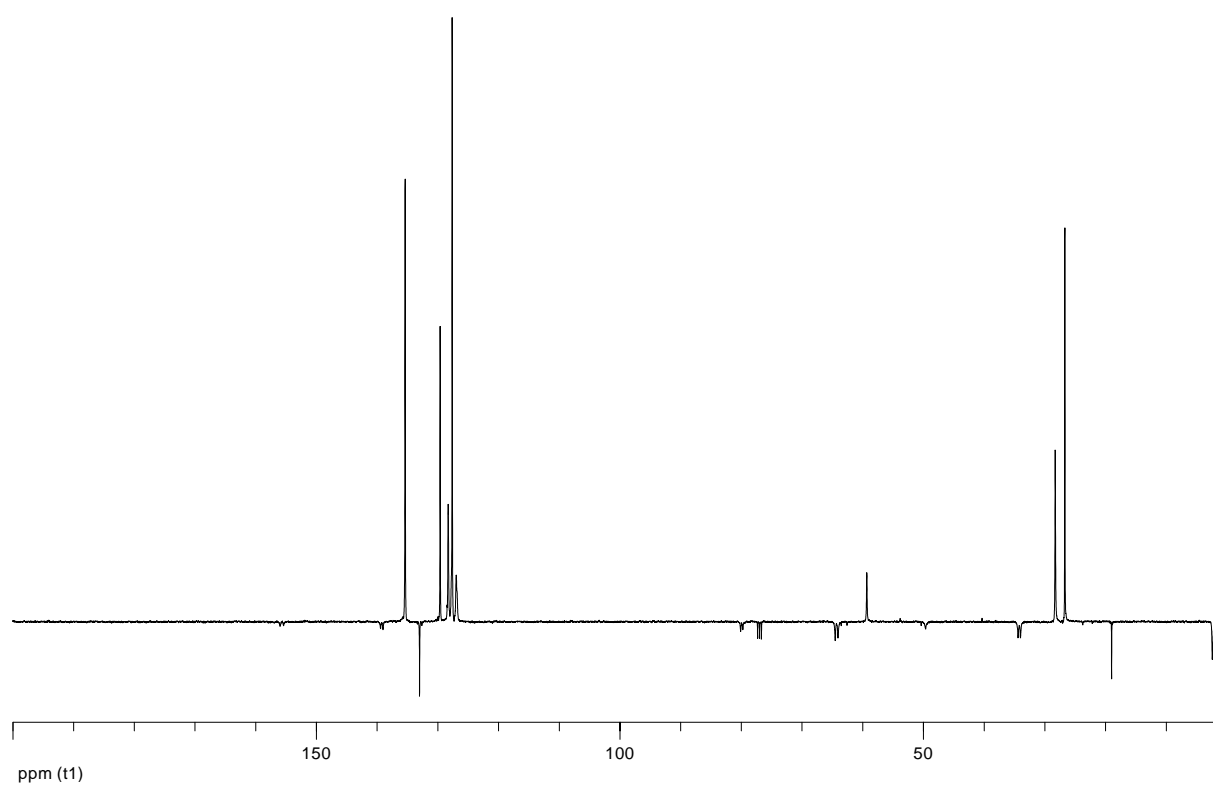
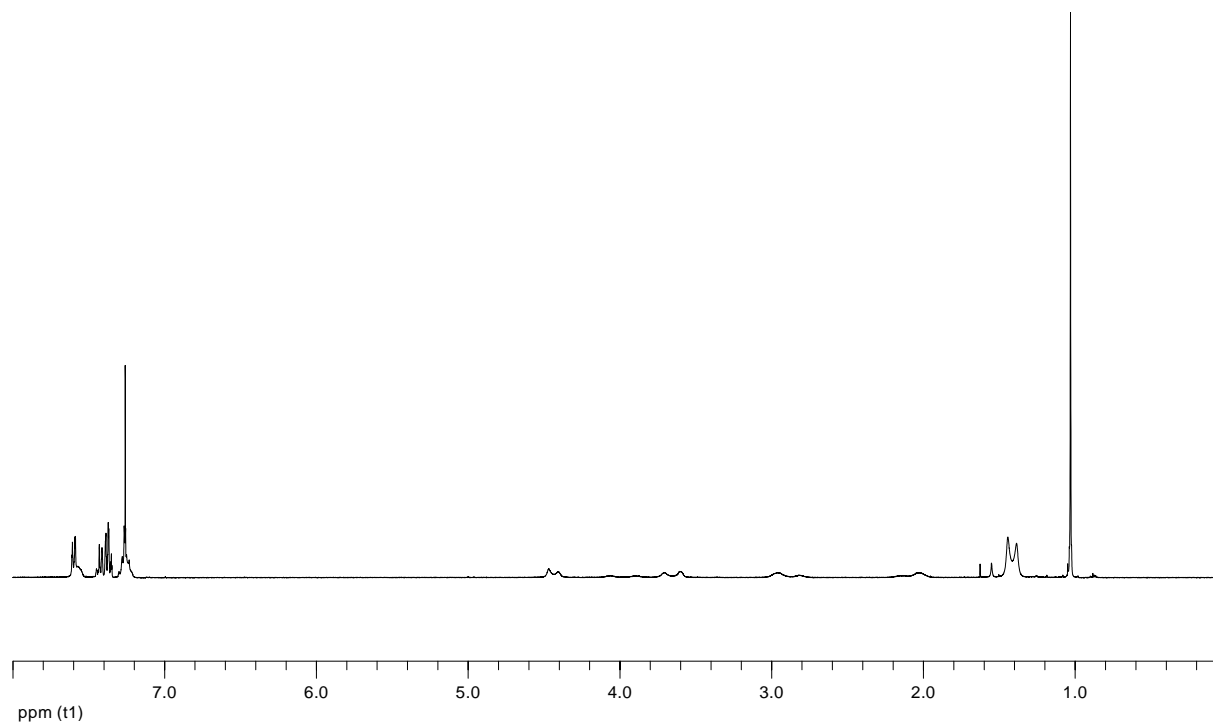
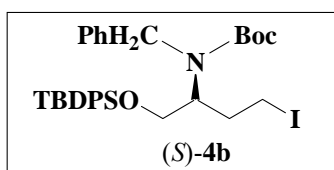
La structure de **4b** est en accord avec les données spectroscopiques observées; ainsi :

- en RMN <sup>1</sup>H, les protons du groupement CH<sub>2</sub>I apparaissent sous la forme de multiplets intégrant pour deux protons à 2.82 ppm (rotamère b) et 2.96 ppm (rotamère a) ;
- en RMN <sup>13</sup>C, le signal du groupement CH<sub>2</sub>OH à 58.6 ppm est blindé à 2.4 ppm, correspondant à un groupement CH<sub>2</sub>I ;
- le pouvoir rotatoire est de  $[\alpha]_D^{25} = -14.4$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

*En conclusion, le composé (S)-4b a été préparé en huit étapes et 35% de rendement global à partir de l'acide L-aspartique.*

<sup>86</sup> J.D. Winkler, S.M. Asselin, S. Shepard, J. Yuan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3821-3824.

Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **4b**



# **CHAPITRE III :**

## **synthèse de spiroacétals**

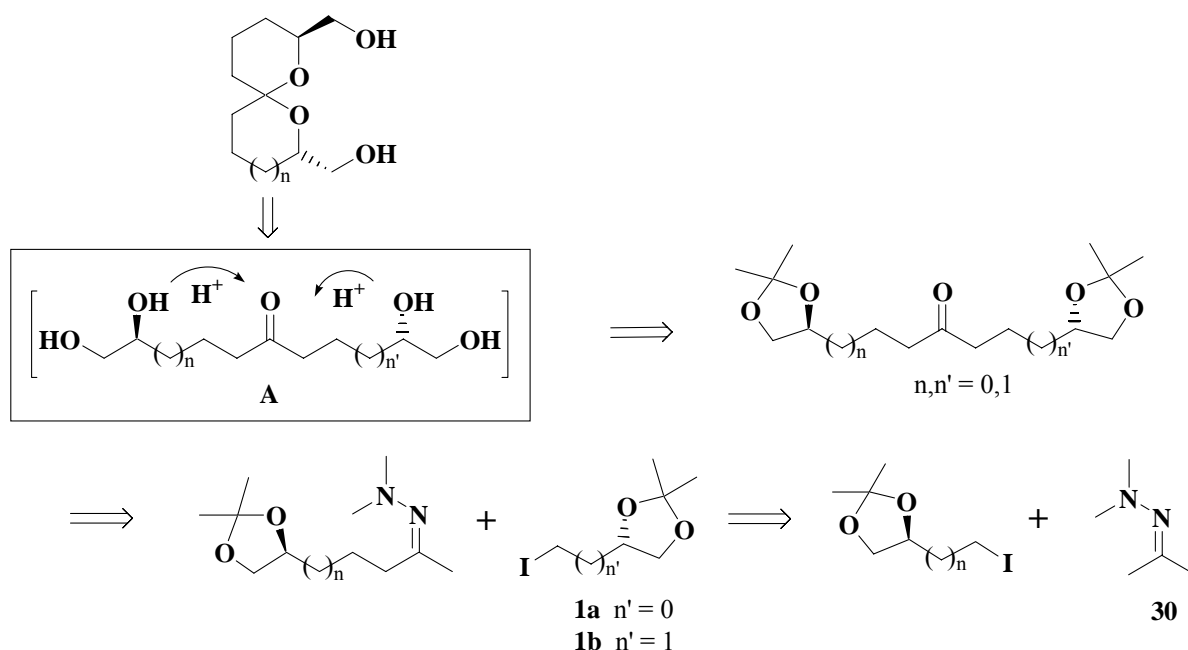


### III - 1 - Introduction

Pour accéder au motif spiroacétal, nous avons choisi d'effectuer une spirocyclisation acido-catalysée de la cétone **A** (encadrée dans le schéma ci-dessous). Ces conditions thermodynamiques doivent conduire majoritairement aux isomères les plus stables, dans notre cas - alcools secondaires de configuration (*S*) - les composés présentant le maximum d'effets anomères. De plus, ces conditions de cyclisation permettent de gagner une étape sur la synthèse, puisque le précurseur *bis*-acétonide de **A** peut être déprotégé de façon concomittante dans le milieu réactionnel. La préparation de ce précurseur, intermédiaire-clé de la synthèse, doit donc être la plus courte, la plus efficace et la plus modulaire possible.

Elle a été envisagée à partir de l'hydrazone **30** issue de l'acétone, produit simple et peu coûteux, par alkylations successives des acétonides iodés **1a** et **1b**. Ces dérivés, issus du solkétal commercial ou d'acide malique, et, dont nous avons amélioré ou mis au point la synthèse (*cf* chapitre précédent) permettent :

- i) de varier la taille des cycles spiraniques (cinq chaînons pour **1a**, six chaînons pour **1b**)
- ii) de libérer simultanément les deux fonctions alcools secondaires nécessaires à l'étape d'annélation,
- iii) d'introduire, au cours de l'étape de cyclisation, des bras hydroxyméthyles, précurseurs d'éventuelles chaînes latérales présentes dans les substrats naturels.



Le choix d'une alkylation itérative de **30** permet une synthèse rapide de **A** d'autant plus que les deux étapes d'alkylation successives peuvent s'effectuer sans aucune purification. Cependant, cette approche impose a) que la première étape d'alkylation soit *quasi* quantitative et b) qu'aucun sous-produit gênant ne soit formé au cours de cette étape pour ne pas limiter l'étape de deuxième alkylation.

Il existe dans la littérature quelques publications utilisant des réactions d'alkylation d'hydrazones pour accéder à des motifs spiroacétals.

L'hydrazone peut être introduite soit au début de la synthèse (travaux précurseurs d'Enders<sup>87</sup>) soit en cours de synthèse<sup>88</sup>. Dans ce dernier cas, les auteurs préparent une méthylcétone substituée complexe qu'ils transforment alors en diméthylhydrazone pour favoriser l'introduction d'un second bras sur la molécule par monoalkylation.

On peut toutefois noter que, selon le substrat halogéné et l'hydrazone utilisés, les conditions: base, solvant, température, temps de réaction, ajout d'additifs ou non ne sont jamais identiques.

C'est pourquoi nous avons réalisé une étude complète de la réaction d'alkylation de **30** par **1a** et **1b**, et mis au point les meilleures conditions possibles pour l'étape de seconde alkylation.

Les deux réactions réalisées:

- *formation de l'anion*: variation de la nature de la base, du nombre d'équivalents, de la température,

- *alkylation*: variation du nombre d'équivalents de dérivé iodé, présence ou non d'additifs,

ne seront pas détaillés dans ce manuscrit. Nous ne reportons que les conditions expérimentales ayant conduit aux meilleurs résultats.

---

<sup>87</sup> D. Enders, W. Gatzweiler, E. Dederichs, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4757-4792. Ces travaux ont été développés par d'autres auteurs parmi lesquels on peut citer a) N. I. Itotah, S.L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6255-6256; b) D. A. Evans, D. L. Rieger, T.K. Jones, S. W. Kaldor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260-6268; c) M.T. Crimmins, S. W. Rafferty, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5649-5652; d) J.E. Sheppeck, I.W. Liu, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 387-398; e) Y. Q. Tu, A. Hübener, H. Zhang, C. J. Moore, M. T. Fletcher, P. Hayes, K. Dettner, W. Francke, C. S.P. McErlean, W. Kitching, *Synthesis* **2000**, *13*, 1956-1978.

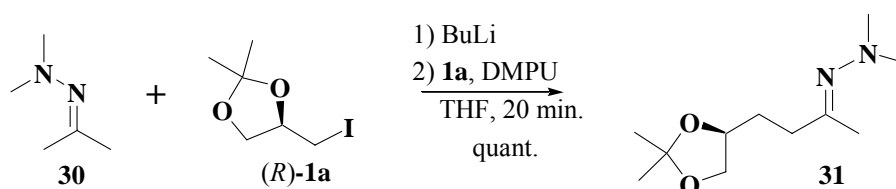
<sup>88</sup> On peut citer pour cette approche a) J.S. Panek, N. F. Jain, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747-2756; b) L.C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587-2590.

## III - 2 - Résultats

### III - 2 - 1 - Monoalkylation de l'acétone diméthylhydrazone **30**

L'acétone est protégée sous forme de diméthylhydrazone. Cette protection s'effectue par réaction avec de l'hydrate d'hydrazine dans des conditions de Dean-Stark. Une distillation finale permet d'isoler **30**, qui peut être conservée à froid, sur potasse et sous argon, pendant plusieurs semaines.

L'alkylation de **30** par **1a** est réalisée quantitativement de la manière suivante : l'anion de la diméthylhydrazone **30** est formé dans le THF à  $-10^{\circ}\text{C}$  en utilisant comme base le *n*-butyllithium fraîchement dosé. Après une heure trente minutes d'agitation, on ajoute un mélange de deux équivalents de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU) et d'un défaut de dérivé iodé **1a** dans le THF. Au bout de 20 minutes, la réaction est arrêtée par hydrolyse au moyen d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . L'hydrazone **30** en excès est éliminée à l'évaporateur rotatif et le composé **31** est isolé avec une bonne pureté (rendement et pureté déterminés sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du brut). Il se présente sous la forme des deux stéréoisomères *Z* et *E*, l'isomère *E* étant très nettement majoritaire (*cf* partie expérimentale).

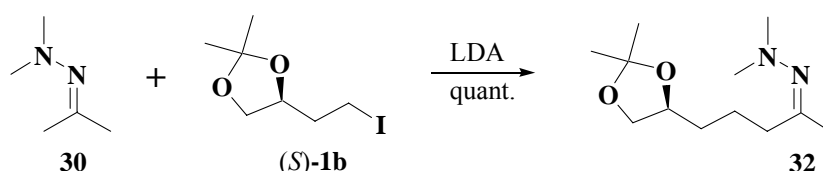


Les déplacements caractéristiques en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  pour l'isomère majoritaire (*E*)-**31** sont résumés ci-dessous :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe un singulet à 1.95 ppm caractéristique du groupement méthyle en  $\alpha$  de l'hydrazone, et trois autres singulets à 2.42 ppm, 1.39 ppm et 1.33 ppm correspondants respectivement aux groupements méthyles portés par l'atome d'azote de l'hydrazone et aux groupes méthyles de l'acétonide.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les carbones secondaires de la chaîne aliphatique résonnent à 35.1 ppm et 30.5 ppm. Le groupement méthyle en  $\alpha$  de l'hydrazone résonne à 16.8 ppm et les deux groupes méthyles ( $\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ) à 46.9 ppm.

L'alkylation de **30** par **1b** est, elle, réalisée en utilisant comme base le LDA. L'anion est formé à 0°C. Au bout d'une heure, le dérivé iodé **1b** est additionné en défaut. Après 10 minutes, la réaction est arrêtée comme précédemment et l'excès d'hydrazone évaporé. On isole le composé **32** quantitativement sous la forme de deux isomères *Z* et *E*, l'isomère *E* étant très nettement majoritaire (*cf* partie expérimentale).



La pureté du produit (vérifiée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du brut) permet de l'utiliser, comme pour **31**, sans aucune purification supplémentaire dans la suite de la synthèse.

Les caractéristiques spectrales de l'isomère (*E*)-**32** sont :

- en RMN  $^1\text{H}$ , trois singulets à 2.41 ppm ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.93 ppm ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ) et 1.38 ppm et 1.34 ppm ( $\text{CH}_3$  de l'acétonide),

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les trois  $\text{CH}_2$  de la chaîne aliphatique résonnent à 38.9 ppm, 23.2 ppm et 33.2 ppm selon leur position, respectivement, en  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de la fonction hydrazone. Le groupement méthyle en  $\alpha$  de l'hydrazone résonne quant à lui à 16.5 ppm et les deux groupements méthyles portés par l'atome d'azote à 47.0 ppm.

### III - 2 - 2 - Synthèse des cétones **35** et **36**

#### III - 2 - 2 - 1 - Accès aux hydrazones **33** et **34**

Au cours de la deuxième étape de la synthèse, nous avons successivement étudié les réactions d'alkylations de l'hydrazone **31** avec **1b** et de l'hydrazone **32** avec **1a** et **1b**.

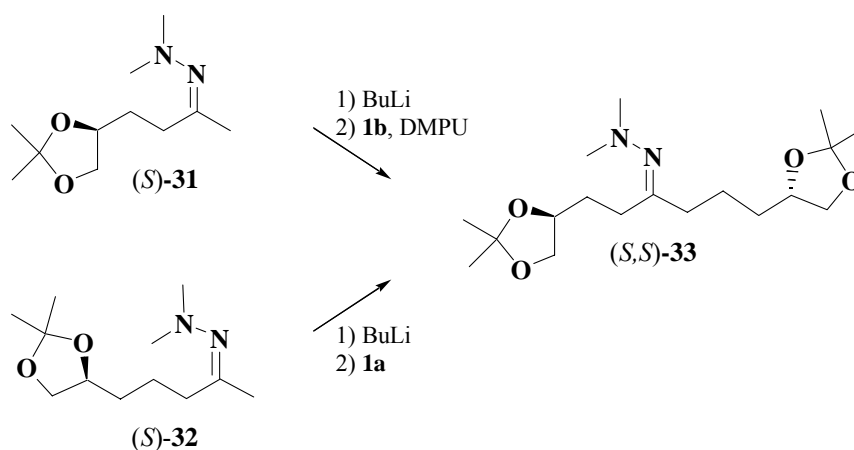
Nous n'avons pas étudié l'alkylation de **31** avec **1a** qui doit conduire, après déprotection des groupements acétonides et de l'hydrazone, à un céto-tétraol **B**. En effet, la cyclisation en milieu acide de **B** doit libérer un mélange de plusieurs composés présentant des motifs 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane (cyclisations b et d), 1,6-dioxaspiro[4.4]nonane (cyclisations a et c) et 1,6-dioxaspiro[4.5]décane (cyclisation b et c ou a et d). La polarité de

$(S)\text{-}31 + (S)\text{-}1\text{a} \rightleftharpoons$

*cyclisations*    b-d                  a-c                  b-c ou a-d

La préparation de l'hydrazone **33**, précurseur des spiroacétals [6, 5], peut être envisagée soit par l'alkylation de **31** par **1b**, soit par l'alkylation de **32** par **1a**. Nous avons donc étudié les conditions d'obtention de **33** par ces deux voies.

Dans le cas de l'alkylation de **31** par le dérivé iodé **1b**, les meilleurs résultats sont obtenus par la formation de l'anion, à -10°C, par action de *n*-BuLi puis l'addition simultanée d'un défaut de dérivé **1b** et de 2 équivalents de DMPU. On obtient ainsi l'hydrazone attendue **33**, accompagnée du monoadduit **31** qui n'a pas réagi et du dérivé iodé **1b** restant.



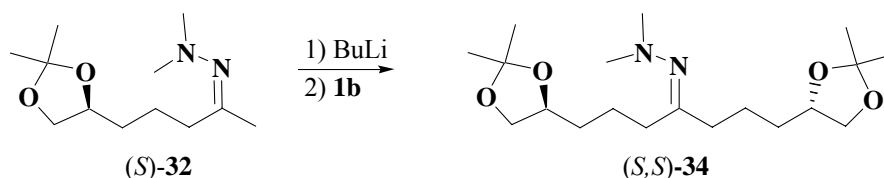
70

Dans tous les cas, l'hydrazone **33** n'est pas isolée, puisqu'elle ne peut être purifiée, le mélange brut d'hydrazones mono- et bialkykées et de dérivé iodé est engagé dans la réaction suivante.

### III - 2 - 2 - 1 - 2 - Synthèse de l'hydrazone **34**

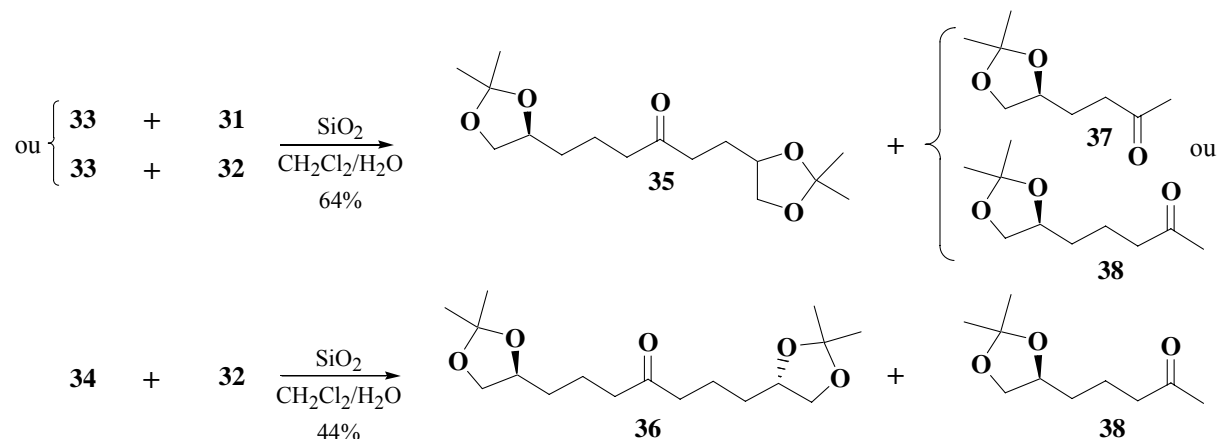
La préparation de l'hydrazone **34** s'effectue par alkylation de **32** par le dérivé iodé **1b**, selon le mode opératoire utilisé pour **33**. La formation de l'anion s'effectue par action de 1.2 équivalents de n-BuLi à -10°C. Après 1h30 d'agitation, **1b** est introduit dans la solution d'anion et la réaction est poursuivie pendant 12 heures à température ambiante.

On obtient ainsi un mélange de l'hydrazone **34** et des deux réactifs de départ non consommés **32** et **1b**, mélange directement engagé dans l'étape suivante.



### III - 2 - 2 - 2 - Préparation des cétones **35** et **36**

Les bruts réactionnels précédents **33** + **31**, **33** + **32** ou **34** + **32** sont mis en présence de silice aqueuse dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>89</sup> Dans ces conditions, la déprotection de la fonction hydrazone s'effectue de manière douce et conduit aux cétones **35** et **36** attendues avec des rendements respectifs de 64% et 44% sur deux étapes.

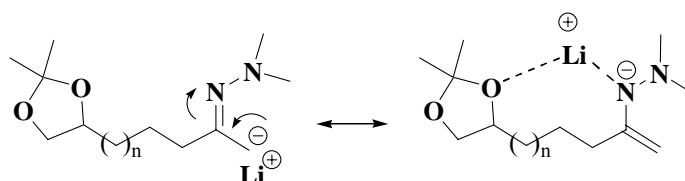


<sup>89</sup> H. Kotsuki, I. Miyazaki, M.O. Kadota, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 429-430.

Les rendements moyens obtenus ne sont pas dus aux conditions utilisées dans l'étape de déprotection. En effet, la déprotection de l'hydrazone apparaît comme quantitative lors de la réaction (suivi CCM, RMN du brut). Nous n'avons pas de plus détecté au cours de cette étape, la formation d'alcools issus d'une déprotection des groupements acétonides, ou même une cyclisation en spiroacétal dans le milieu réactionnel. Cette réaction est d'ailleurs décrite dans la littérature sur des composés présentant des motifs acétals et conduit à des rendements en produits isolés allant de 85 à 95%.

Par contre, en plus des composés **35** et **36** attendus, les cétones **37** et **38**, issues de la déprotection de la fonction hydrazone des composés de départ **31** et **32**, sont isolées au cours de cette étape. Leur présence vient donc corroborer le fait que l'étape de deuxième alkylation est bien l'étape limitante de cette synthèse.

Ces résultats pourraient s'expliquer par une réactivité moindre des carbanions issus de **31** et **32**. En effet, le cation  $\text{Li}^+$  est susceptible de former une paire d'ions intimes par sa coordination avec l'azote le plus proche du carbanion, et un ou plusieurs oxygènes des groupements acétonides, par des interactions intra ou intermoléculaires. Ceci peut contribuer à la diminution de la nucléophilie du carbanion. Cette complexation empêcherait également le basculement de l'hydrazone, créant une gêne stérique à l'approche du dérivé iodé.



Afin d'améliorer l'étape de deuxième alkylation, nous avons utilisé divers adduits tels que le HMPA, le DABCO ou des éthers couronnes dans des quantités variables, pour permettre une meilleure séparation des charges et donc favoriser la formation de l'anion libre. Contrairement à notre attente, nous n'avons en aucun cas pu améliorer nos résultats.

Les cétones **35** et **36** présentent des données spectroscopiques en accord avec leur structure. Nous reportons ici quelques données spectroscopiques parmi les plus caractéristiques :

- en IR, la bande de vibration de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  se situe à  $1715\text{ cm}^{-1}$  pour **35** et  $1713\text{ cm}^{-1}$  pour **36**.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le groupement carbonyle résonne à 209.7 ppm pour **35** et 210.1 ppm pour **36**, les carbones cétales des acétonides à 108.9 et 108.7 ppm pour **35** et 108.8 ppm pour **36**.

### III - 2 - 3 - Synthèse des spiroacétals **39**, **40**, **41** et **42**

La dernière étape de notre synthèse consiste en la formation des spiroacétals en milieu acide. Dans ces conditions, la déprotection des groupes acétonides est suivie par la réaction de spiroannélation des groupements hydroxyles libres générés, sur la fonction cétone centrale dans un processus thermodynamique.

Il existe dans la littérature de nombreuses variantes quant au choix de l'acide utilisé : HCl aqueux,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , acide camphorsulfonique, acide *para*-toluènesulfonique, acide trifluoroacétique,  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{Yb}[\text{OTf}]_3$ ....

Pour notre part, nous avons choisi d'effectuer la réaction en présence d'une résine acide, l'Amberlyst® 15, dans un solvant polaire protique, le méthanol. Ces conditions expérimentales nous ont paru intéressantes car :

- la réaction ne nécessite aucun traitement : une simple filtration permet, après évaporation du solvant, d'isoler les produits spiraniques très proprement. L'utilisation d'HCl aqueux par exemple, rend les extractions difficiles puisque la plupart des spiroacétals synthétisés sont partiellement ou totalement solubles dans l'eau.
- La réaction s'effectue dans des conditions douces, sans chauffage. La réaction évolue certes plus lentement mais est totale ou « *quasi* » totale à température ambiante au bout de 24 à 48 heures ; aucun produit de dégradation n'est détecté.

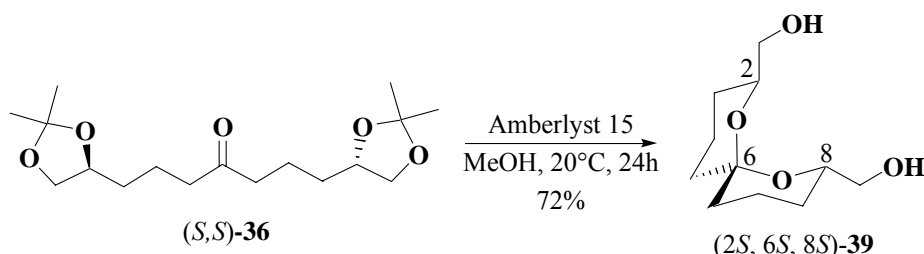
#### III - 2 - 3 - 1 - Accès au motif 1,6-dioxaspiro[5.5]undécane

Nous avons préparé le spiroacétal **39** à partir de la cétone **36** en utilisant les conditions expérimentales que nous venons de mentionner.

La réaction est très efficace et le dérivé **39** est isolé avec 72% de rendement.



Il se présente sous la forme d'un seul isomère de configurations (2*S*) et (8*S*), configurations imposées par la cétone de départ (*S*, *S*)-**36**. Comme attendu<sup>90</sup> le carbone spiranique central présente une configuration absolue (6*S*) induite, sous contrôle thermodynamique, par un double effet anomère et une minimisation des effets stériques.



Le composé (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**39** a pu être comparé avec un échantillon préparé au préalable par une autre méthode au laboratoire<sup>91</sup>, prouvant ainsi l'absence de racémisation au cours de la synthèse.

Le composé **39** présente des caractéristiques spectrales en complet accord avec sa structure. On observe notamment:

- une simplification du spectre de RMN <sup>13</sup>C qui se réduit à six pics. Cette simplification se justifie par l'axe de symétrie C-2 de la molécule. Le carbone spiranique résonne à 96.0 ppm, valeur attendue pour un motif spiroacétalique [6, 6].

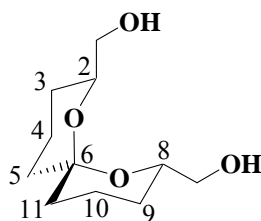
- en RMN <sup>1</sup>H (solvant C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>), les protons H-2 et H-8 résonnent à 3.83 ppm sous la forme d'un doublet dédoublé dédoublé dédoublé, de constantes de couplage  $J_{2-3a} = 13.0$  Hz,  $J_{2-CH_2OH} = 6.5$  Hz et 4.5 Hz et  $J_{2-3e} = 2.5$  Hz, confirmant ainsi leur position axiale, position implicite d'une configuration (2*S*, 6*S*, 8*S*)

L'ensemble des données RMN est mentionné dans le tableau récapitulatif ci-dessous.

<sup>90</sup> P. Deslongchamps dans "Stereoselective Effects in Organic Chemistry" Pergamon: New York, **1983**, Chapitre 2.

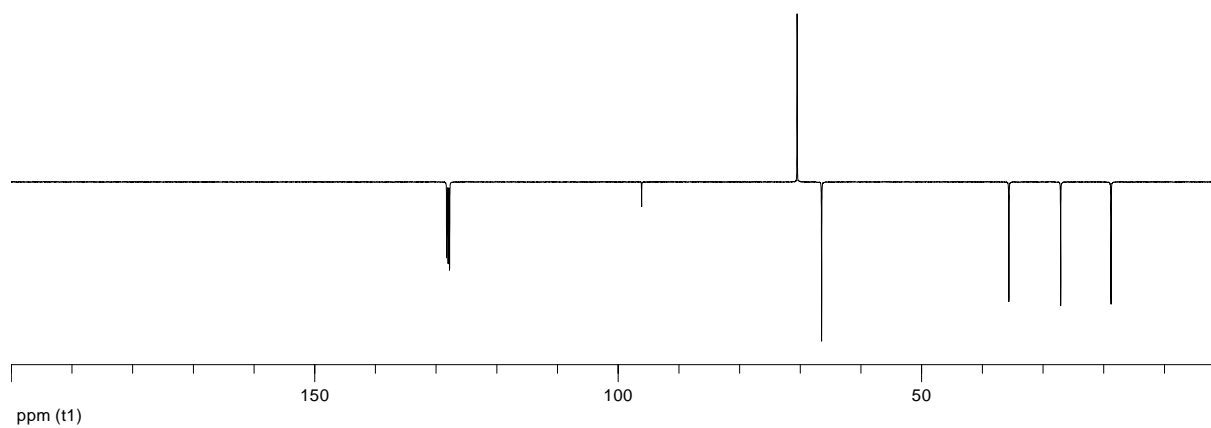
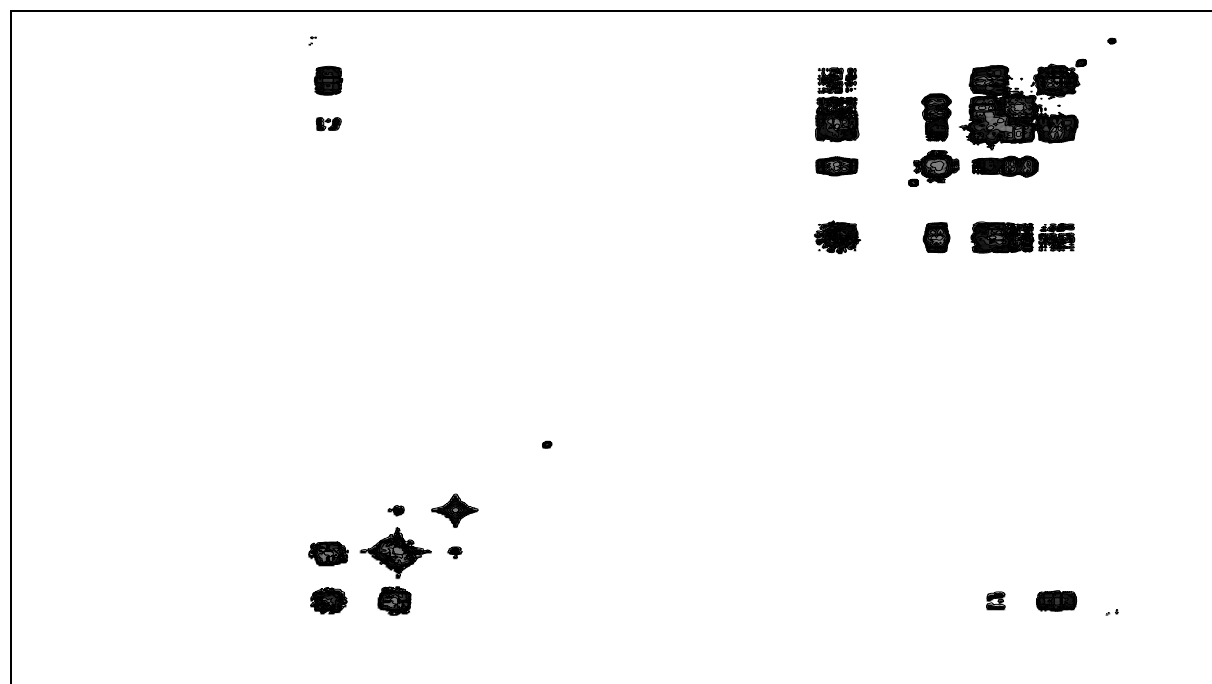
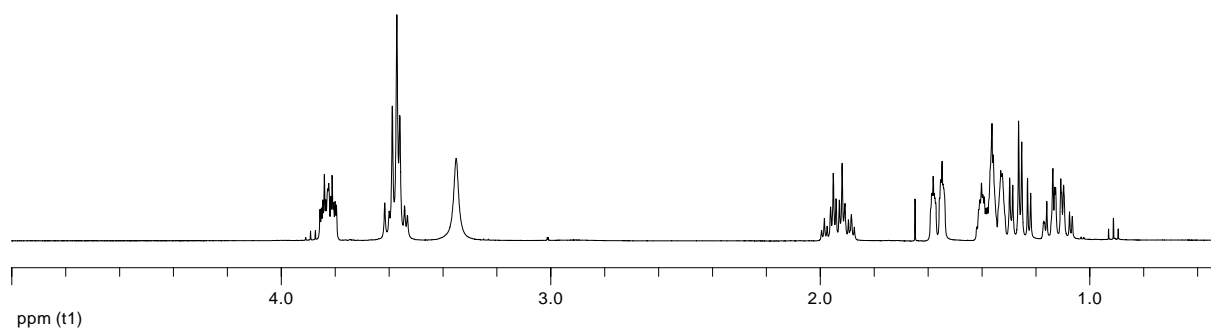
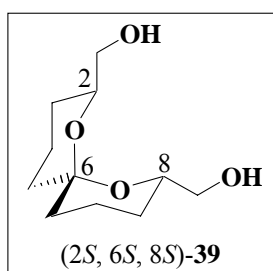
<sup>91</sup> S. Sauret, A. Cuer, J.-G. Gourcy, G. Jeminet, *Tetrahedron :Asymmetry*, **1995**, 6, 1995-2000.

Tableau récapitulatif des données de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **39**



RMN $^1\text{H}$							RMN $^{13}\text{C}$		
	$\text{C}_6\text{D}_6$			$\text{CDCl}_3$				$\text{C}_6\text{D}_6$	$\text{CDCl}_3$
	$\delta$ (ppm)		$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)		$J$ (Hz)		$\delta$ (ppm)	
$\text{H}_2$	3.83	dddd	13.0, 6.5 4.5, 2.5	3.74	dddd	11.5, 7.0 3.0, 2.5	C2	70.5	69.7
$\text{H}_{3e}$	1.36	m	-	1.50	dm	13.0	C3	27.1	26.3
$\text{H}_{3a}$	1.12	dtd	13.0, 12.5, 4.0	1.30	dtd	13.0, 12.0, 4.0			
$\text{H}_{4e}$	1.36	m	-	1.62	m	-	C4	18.8	18.2
$\text{H}_{4a}$	1.93	qt	13.0, 4.0	1.89	qt	13.0, 4.5			
$\text{H}_{5e}$	1.56	dm	13.0	1.62	m	-	C5	35.6	35.2
$\text{H}_{5a}$	1.26	td	13.0, 4.5	1.41	td	13.0, 4.5			
$\text{CH}_2\text{OH}$	3.59	dd	11.5, 6.5	3.60	dd	11.0, 3.0	C6	96.1	96.0
	3.56	dd	11.5, 4.0	3.50	dd	11.0, 7.0			
OH	3.35	se	-	2.09	se	-	$\text{CH}_2\text{OH}$	66.5	66.2

Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) de **39**

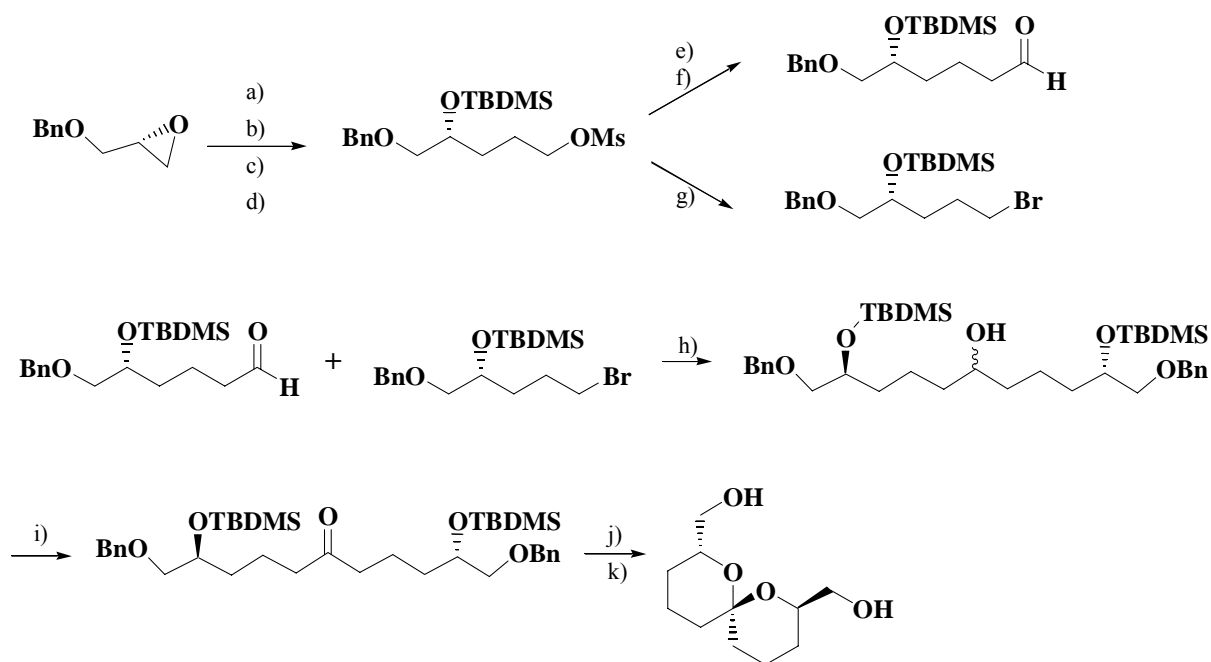


Conclusion :

Le composé (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**39** est synthétisé en dix étapes et 15% de rendement global à partir de l'acide *L*-malique.

Notre approche est compétitive avec les synthèses qui sont parues le plus récemment dans la littérature:

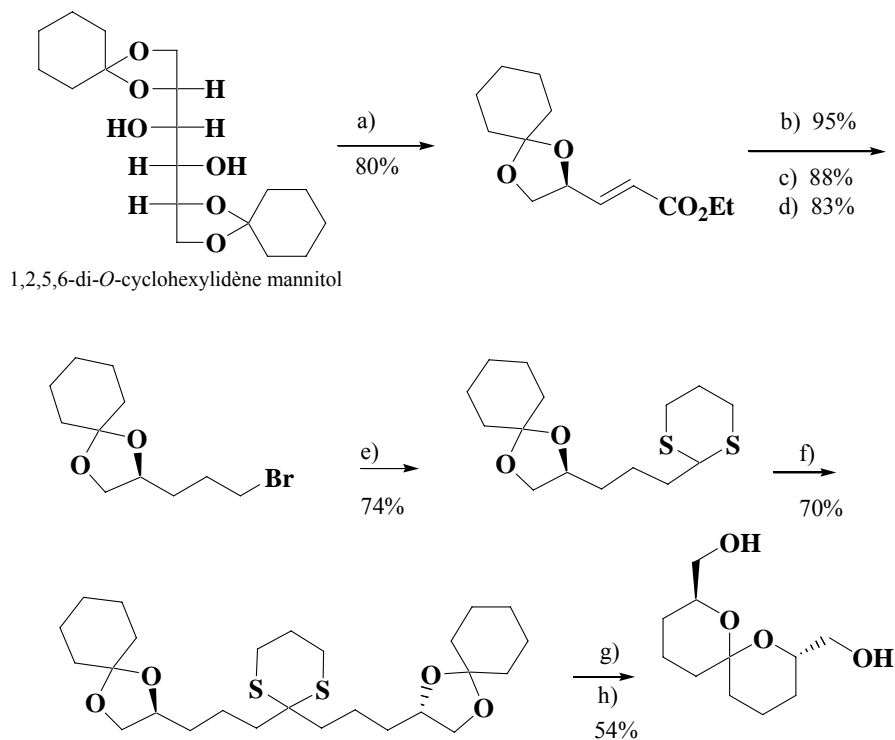
- celle de Uckun et coll.<sup>92</sup> qui obtiennent l'énantiomère de **39** ou SPIKET P1 en 10 étapes et 8.6% à partir du (*R*)-benzyl-glycidyléther



a) vinylMgBr, CuBr, 2h, 0°C ;81% ; b) TBDMSCl, imidazole, DMPA, 1h à 0°C, 3h à 20°C ;98% ; c)) BH<sub>3</sub>-THF, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH ; 70% ; d) MsCl, NEt<sub>3</sub>, 2h, 0°C ; 94% ; NaCN, DMSO, 15-crown-5, 40°C, 12h ; 95% ; f) DIBAL-H, -78°C, 3h, acide tartrique ; 93% ; g) LiBr, acétone, Δ, 30 min ; 80% ; h) Mg/Et<sub>2</sub>O ; 45% ; i) chlorure d'oxalyle, DMSO, NEt<sub>3</sub>, -78°C ; 83% ; j) 5% HF/CH<sub>3</sub>CN, 30 min, 20°C ; quantitatif ; k) LDBB, 0°C, 50%.

<sup>92</sup> F.M. Uckun, C. Mao, A.O. Vassilev, H. Huang, S.-T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 541-545.

- celle de Chattopadhyay et coll.<sup>93</sup> qui forment le composé (2*S*, 8*S*) en 8 étapes et 15.5% de rendement à partir de 1,2,5,6-di-*O*-cyclohexylidène mannitol.

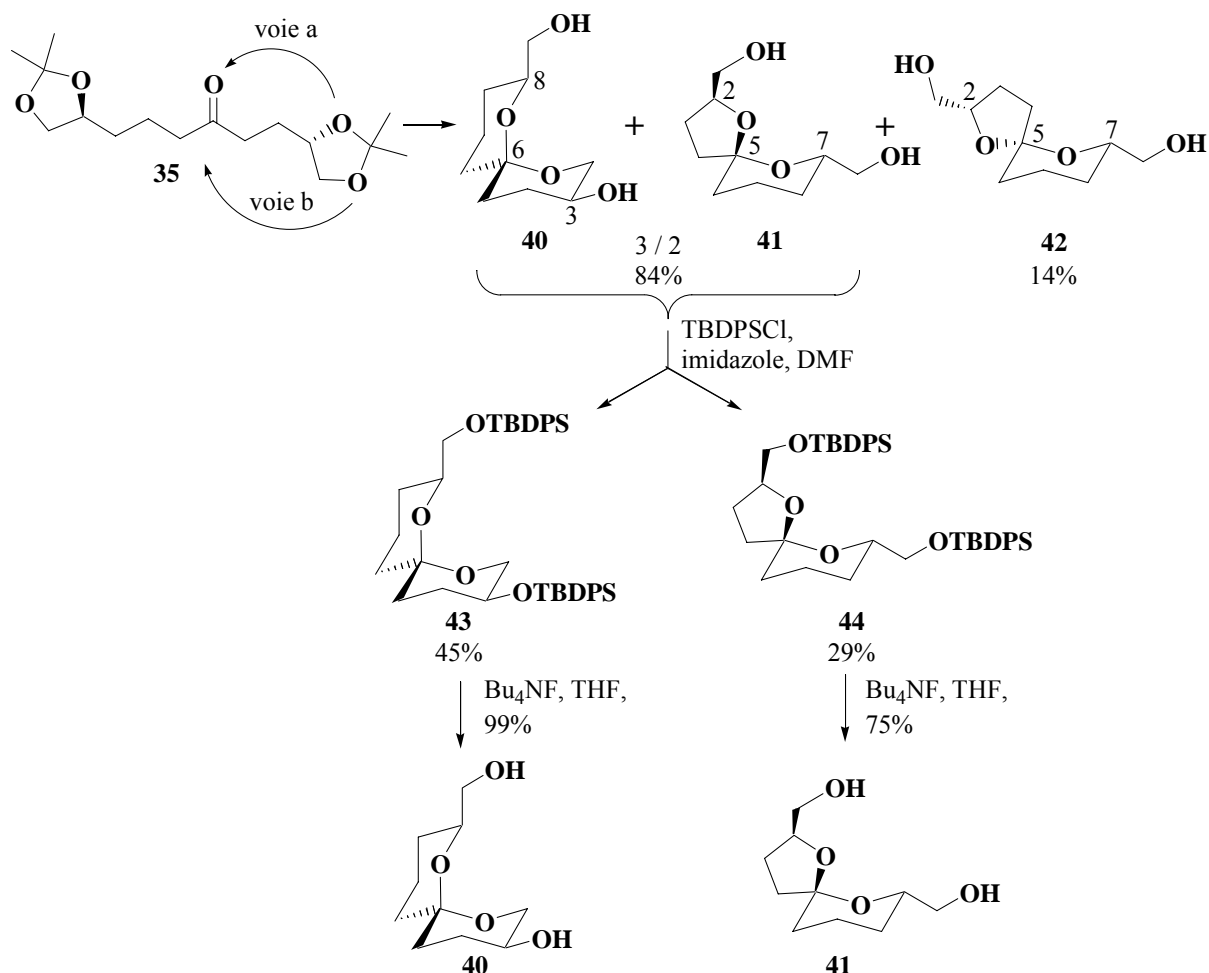


a) (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaHCO<sub>3</sub>aq, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>aq ; b) H<sub>2</sub>/10% Pd/C, EtOH ; c) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O ; d) Ph<sub>3</sub>P/CBr<sub>4</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; e) 1,3-dithiane/*n*-BuLi, THF, -78°C, HMPA ; f) *n*-BuLi/*t*BuONa, THF, -78°C ; g) HgCl<sub>2</sub>/MeOH, Δ ; h) ac trifluoroacétique aq.

<sup>93</sup> A. Sharma, P. Iyer, S. Gamre, S. Chattopadhyay, *Synthesis* **2004**, 1037-1040.

### III - 2 - 3 - 2 - Accès au motif 1,6-dioxaspiro[4.5]décane

La cétone **35** est placée dans les mêmes conditions expérimentales que **36**. La réaction de déprotection-spiroannélation conduit *quasi*-quantitativement à trois des quatre isomères possibles<sup>94</sup> : les isomères **40**, **41** et **42**.



Le composé **40** est un 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane tandis que les composés **41** et **42** sont des 1,6-dioxaspiro[4.5]décanes, comme l'indiquent les déplacements chimiques observés pour les carbones spiraniques à 95.0 ppm pour **40**, et 106.6 ppm et 107.6 ppm pour respectivement **41** et **42**, déblindage caractéristique d'un enchaînement [6, 5] pour les spiroacétals.

L'isomère **40** est issu, après déprotection des groupements acétonides, d'une spirocyclisation de la fonction alcool primaire en bout de chaîne (*voie b*), favorisée dans la mesure où **40** est formé par deux cycles spiraniques à six chaînons.

<sup>94</sup> K. Mori, H. Watanabe, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3663-3672.

Les isomères en C-5, **41** et **42**, résultent d'une spirocyclisation des deux groupements hydroxyles secondaires sur la cétone centrale (*voie a*).

A l'issue de la réaction, une chromatographie éclair sur gel de silice permet d'isoler l'isomère **42** avec 14% de rendement. C'est l'isomère minoritaire de la réaction. Par contre, les isomères **40** et **41** ayant même  $R_f$ , ils ne peuvent être séparés même après plusieurs éluions. Ils sont obtenus avec 84% de rendement global dans un rapport 3 / 2 déterminé par dosage en RMN du  $^{13}\text{C}$  quantitatif.

Afin de les séparer et de les caractériser, nous avons choisi de préparer leurs dérivés silylés. Nous avons donc traité le mélange **40** + **41** par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCI) dans le diméthylformamide (DMF) en présence d'imidazole. La réaction s'effectue avec 74% de rendement global. Les deux dérivés **43** et **44** obtenus présentent alors des  $R_f$  différents et peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice (*cf* partie expérimentale). Le composé **43** est ainsi obtenu avec 45% de rendement et le composé **44** avec 29% de rendement. Traités indépendamment par le fluorure de *tétra*-butylammonium dans le THF, **43** et **44** sont déprotégés avec des rendements de respectivement 99% et 75% en diols **40** et **41**.

#### *Analyse structurale et conformationnelle de 40*

Comme pour le spiroacétal **39**, la cyclisation, sous conditions thermodynamiques, doit être en faveur de l'obtention d'un composé **40** de configuration (6*S*), présentant un double effet anomère.

Les configurations en C-3 et C-8 sont fonctions de celles de l'acétonide de départ, ici (*S*). Dans cette hypothèse - composé (3*S*, 6*S*, 8*S*) - les hydrogènes H-3 et H-8 doivent donc se placer en position axiale ce qui est vérifié sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  :

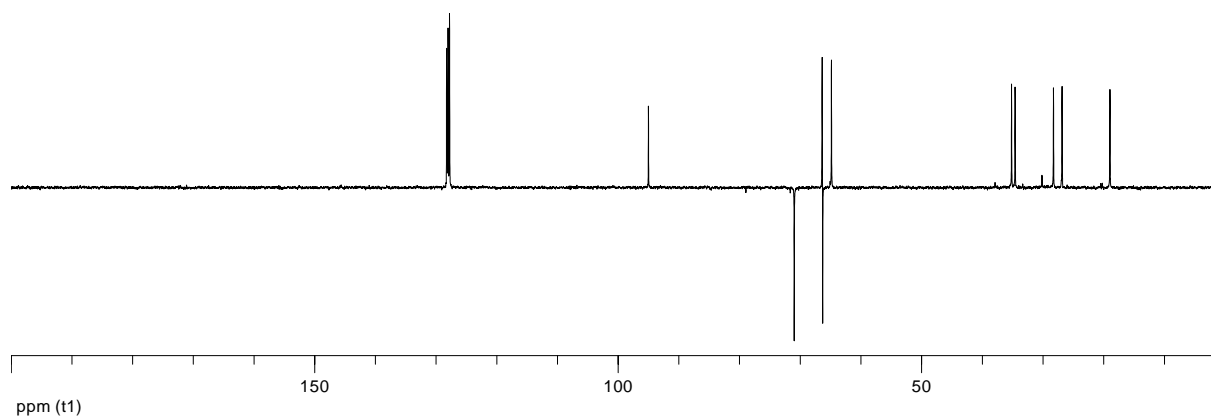
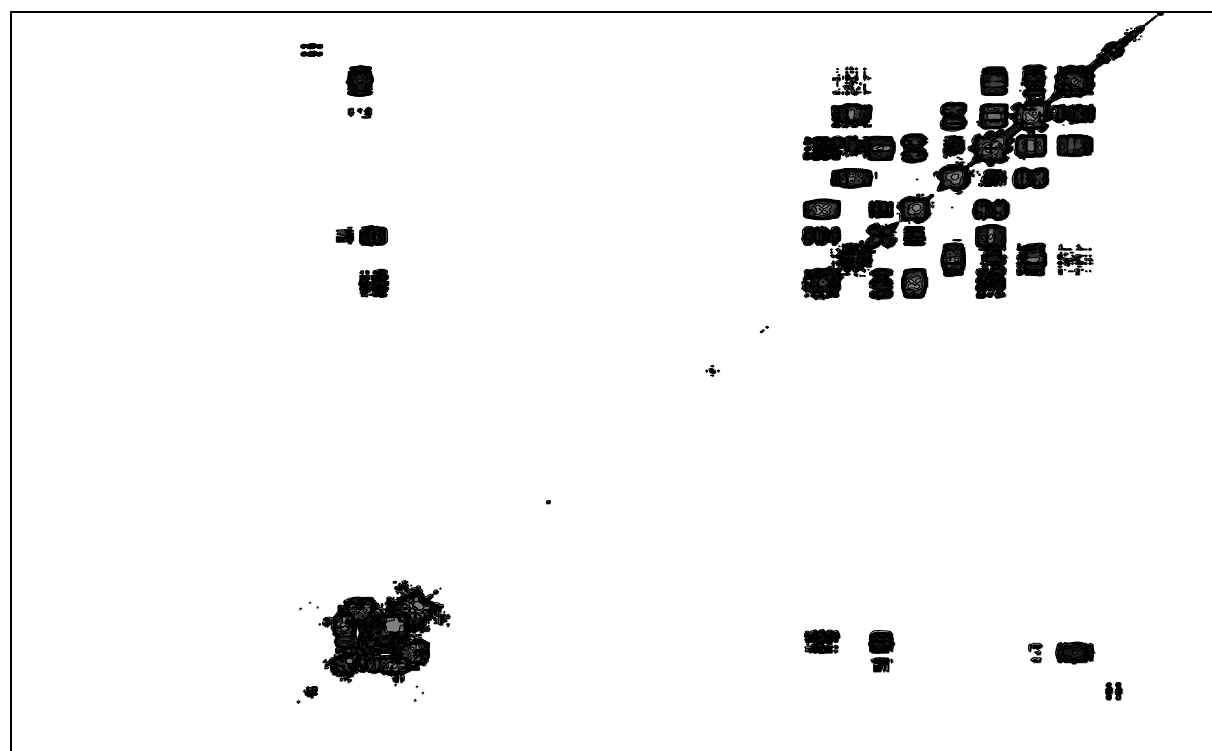
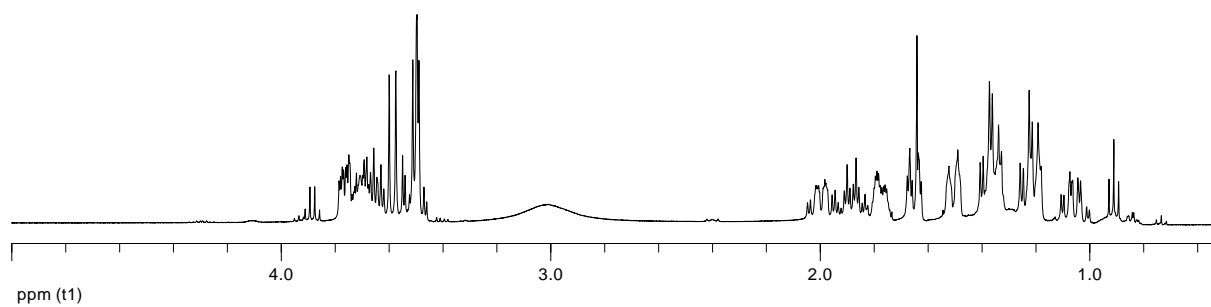
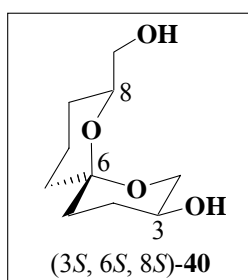
- le proton H-3 apparaît comme un triplet détriplé à 3.66 ppm avec des constantes de couplage de respectivement 10.0 Hz et 4.5 Hz.<sup>95</sup>

- le proton H-9a résonne à 1.05 ppm sous la forme d'un quadruplet dédoublé de constantes de couplage respectivement 12.5 Hz et 4.0 Hz, impliquant une position axiale de H-8 ( $J_{9a-8} = 12.5$  Hz).

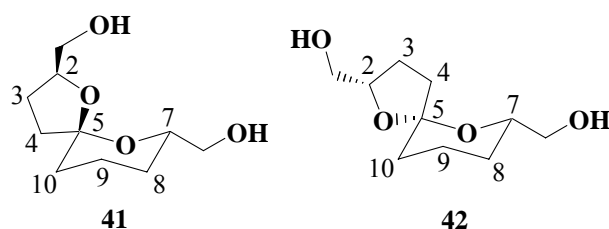
---

<sup>95</sup> R. Baker, R.H. Herbert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1123-1127.

Spectres de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **40**







L'isomère majoritaire **41** doit correspondre au composé anomérique, c'est-à-dire au composé de configuration (5*S*).

Pour le composé **41** comme pour son épimère **42**, la configuration (*S*) de C-7, issue de l'acétonide de départ, implique que H-7 se place en position axiale sur le cycle à 6 chaînons en conformation chaise : ainsi, pour l'isomère **41**, H-7 conduit sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  à un doublet dédoublé détriplé, de constantes de couplage  $J_{7-8a} = 12.0$  Hz,  $J_{7-\text{CH}_2\text{OH}} = 6.5$  Hz et  $J_{7-8e} = J_{7-\text{CH}_2\text{OH}} = 3.0$  Hz.

En ce qui concerne l'isomère majoritaire **41**, il présente une relation 1,3-diaxiale entre le proton H-7, le proton H-9a et l'oxygène du cycle à cinq chaînons, ce qui doit se caractériser en comparant les spectres de **41** et **42**, par un déblindage de ces protons et par un blindage des carbones correspondants. Ce phénomène est bien observé sur les spectres de RMN où :

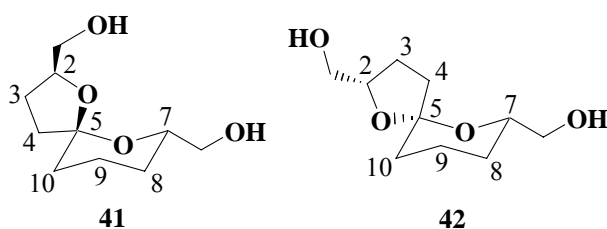
- H-7 et H-9a résonnent respectivement à 3.87 ppm et 1.84 ppm pour l'isomère **41** alors que leurs signaux sont observés à respectivement 3.70 ppm et 1.74 ppm pour **42**.
- C-7 et C-9 résonnent à 71.0 ppm et 19.6 ppm sur le spectre de **41**, respectivement 75.5 ppm et 21.1 ppm pour **42**.

On observe également un déblindage pour le carbone C-4 pour le composé **41** ( $\delta = 37.7$  ppm contre  $\delta = 33.3$  ppm pour **42**), ce qui est en accord avec sa position par rapport à O-6, (cf représentation spatiale de **41** et **42**).

Enfin, la position des hydrogènes H-10 par rapport à O-1 dans les deux isomères entraîne un déblindage de l'hydrogène axial dans l'isomère **42** ( $\delta = 1.90$  ppm contre  $\delta = 1.70$  ppm pour **41**).

*Le composé **41** présente donc bien une configuration (2*S*, 5*S*, 7*S*) et son épimère en C-5 **42** une configuration (2*S*, 5*R*, 7*S*).*

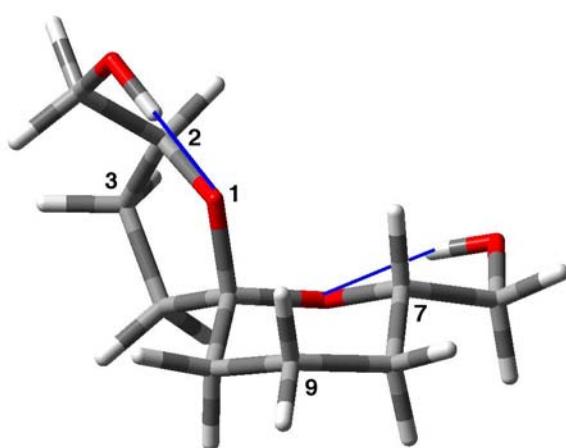
L'ensemble des données de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de **41** et **42** est mentionné dans le tableau récapitulatif ci-dessous:



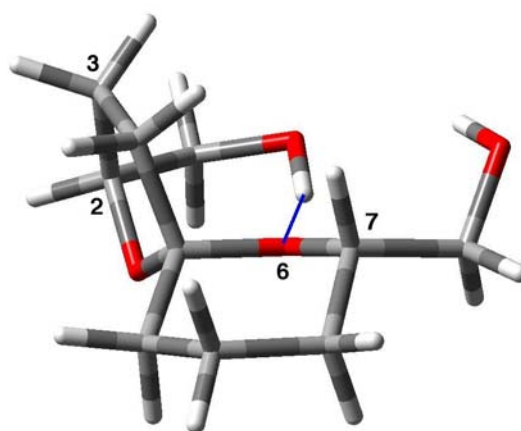
RMN $^1\text{H}$							RMN $^{13}\text{C}$		
	<b>41</b>			<b>42</b>				<b>41</b>	<b>42</b>
	$\delta$ (ppm)		$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)		$J$ (Hz)		$\delta$ (ppm)	
$\text{H}_2$	4.17	dtd	8.0, 5.5, 3.0	4.36	tt	7.5, 2.5	C2	78.2	81.2
$\text{H}_3$	1.70	m	-	1.90	m	-	C3	25.3	24.1
$\text{H}_{3'}$	2.05	m	-	2.10	m	-			
$\text{H}_4$	1.70	m	-	1.62	m	-	<b>C4</b>	<b>37.7</b>	<b>33.3</b>
$\text{H}_{4'}$	1.93	m	-	2.40	dd	13.0, 8.0			
<b><math>\text{H}_7</math></b>	<b>3.87</b>	ddt	12.0, 6.5, 3.0	<b>3.70</b>	m	-	<b>C7</b>	<b>71.0</b>	<b>75.5</b>
$\text{H}_{8e}$	1.27	qd	13.0, 3.5	1.31	m	-	C8	26.2	26.1
$\text{H}_{8a}$	1.47	dq	13.0, 3.0	1.52	m	-			
$\text{H}_{9e}$	1.70	m	-	1.62	m	-	<b>C9</b>	<b>19.6</b>	<b>21.1</b>
<b><math>\text{H}_{9a}</math></b>	<b>1.84</b>	qt	13.0, 4.0	<b>1.74</b>	m	-			
$\text{H}_{10e}$	<b>1.70</b>	m	-	1.52	m	-	C10	32.9	34.0
<b><math>\text{H}_{10a}</math></b>				<b>1.90</b>	m	-			
$\text{CH}_2\text{OH}$	3.49	dd	11.5, 6.0	3.48	dd	12.0, 8.0	$\text{CH}_2\text{OH}$	64.7	63.9
	3.68	dd	11.5, 3.0	3.83	dd	12.0, 2.5			
	3.45	dd	11.5, 6.5					66.0	65.9
	3.54	dd	11.5, 3.0	3.62	m	-			
OH	2.39	se	-	3.65	se	-	C5	106.6	107.6

L'analyse des données de RMN et la configuration des différents carbones asymétriques de **41** et **42** ont également été confirmées par des études complémentaires de modélisation moléculaire.

L'isomère **42** présente la plus haute énergie. Son enthalpie de formation est de  $\Delta H_f^0 = -189.57 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . On observe pour **42** la perte d'un des effets anomères et l'apparition d'une liaison hydrogène "intercyclique" (trait bleu sur le schéma ci-dessous) entre l'oxygène du cycle à six chaînons et l'hydrogène de la fonction hydroxyméthyle portée par C-2. L'isomère **41** est l'isomère le plus stable. Son enthalpie de formation est de  $\Delta H_f^0 = -193.42 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Il présente comme attendu un double effet anomère et deux liaisons hydrogène "intracycliques".



Modélisation de **41**

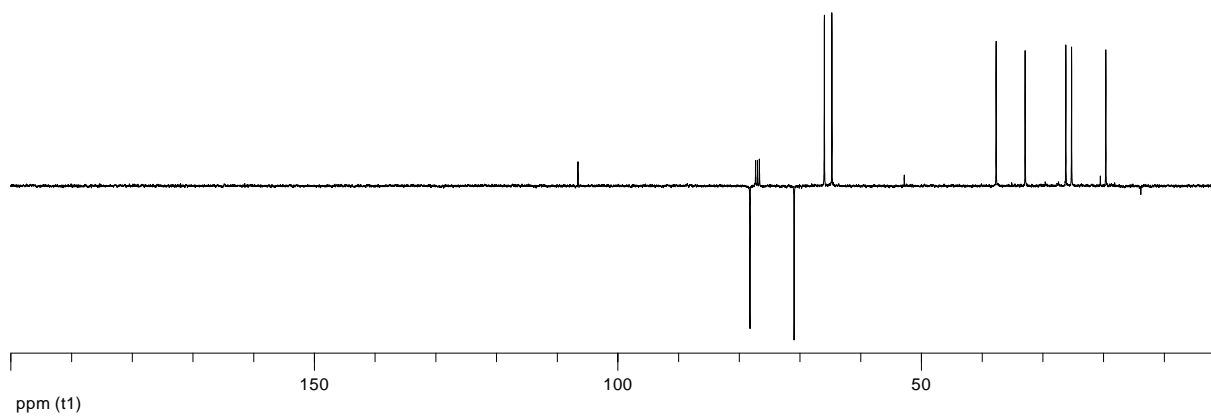
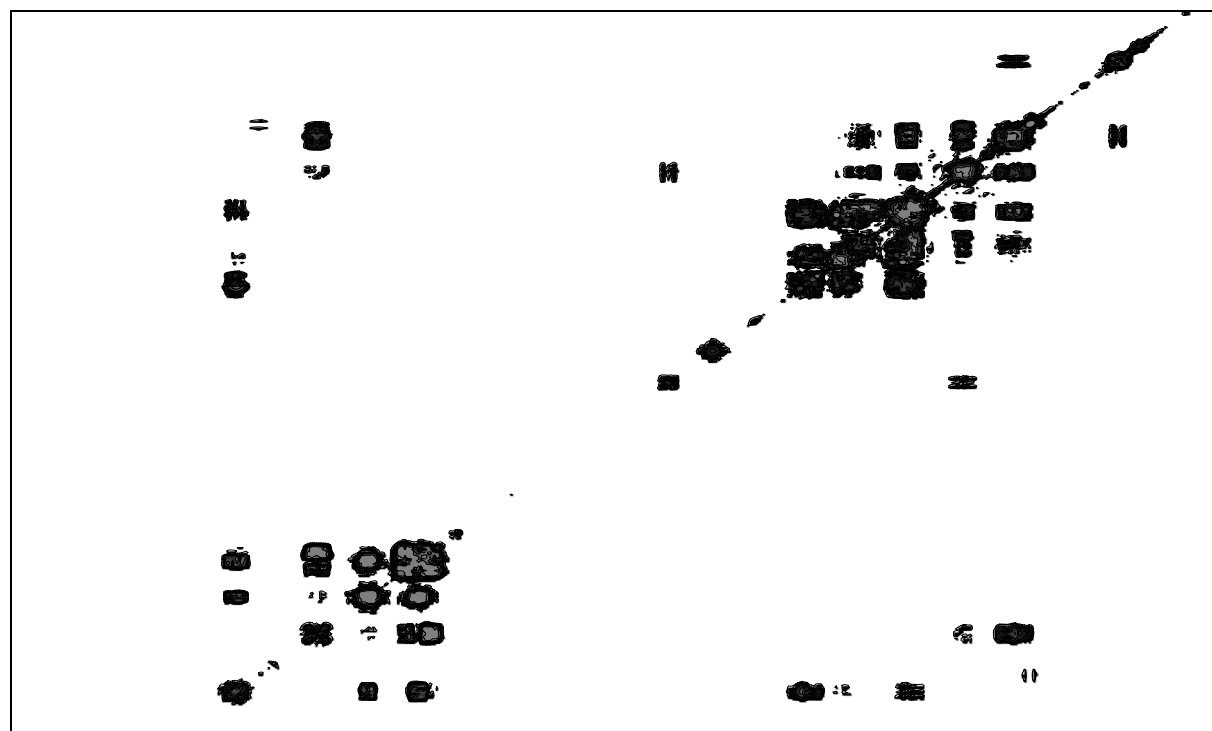
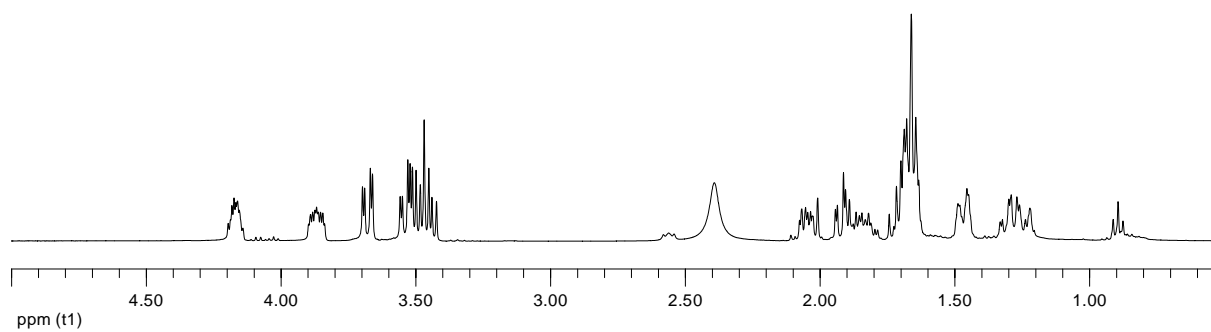
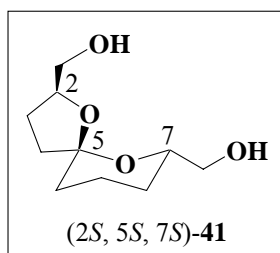


Modélisation de **42**

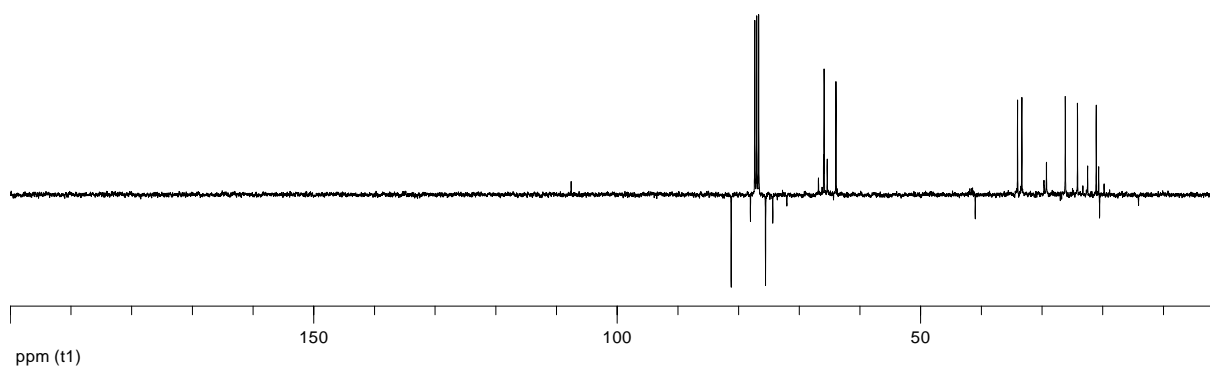
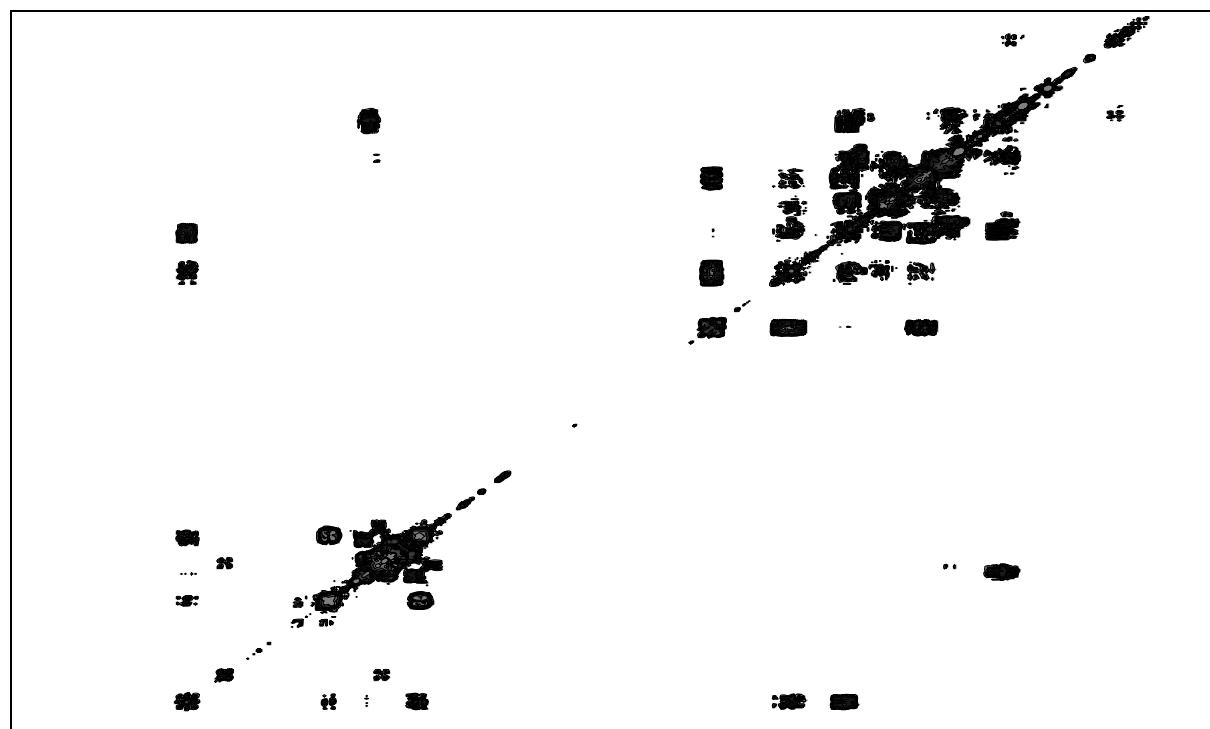
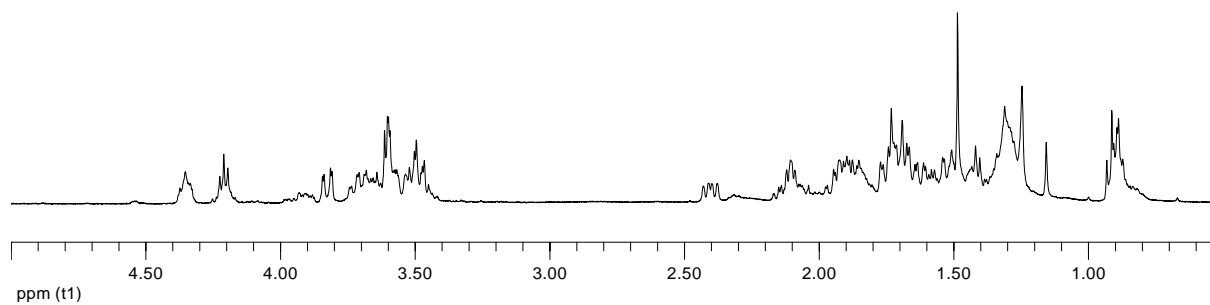
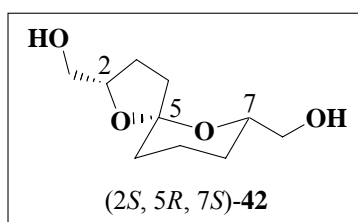
Les structures obtenues par modélisation moléculaire sont en accord avec celles déterminées par l'analyse des spectres de RMN. A titre d'exemple, sont comparées dans le tableau ci-dessous les constantes de couplage théoriques et expérimentales obtenues pour H-2 et H-7 pour chacun des isomères.

		Angle dièdre calculé (deg)	J (Hz) calculée	J (Hz) observée
<b>42</b>	H <sub>2</sub> -H <sub>3a</sub>	1.7	9.6	7.5
	H <sub>2</sub> -H <sub>3b</sub>	120.4	4.7	2.5
<b>41</b>	H <sub>2</sub> -H <sub>3a</sub>	6.7	9.5	8.0
	H <sub>2</sub> -H <sub>3b</sub>	125.2	5.5	5.5
	H <sub>7</sub> -H <sub>8a</sub>	172.3	12.2	12.0
	H <sub>7</sub> -H <sub>8e</sub>	55.1	3.9	3.0

Spectres de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **41**



Spectres de RMN  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **42**

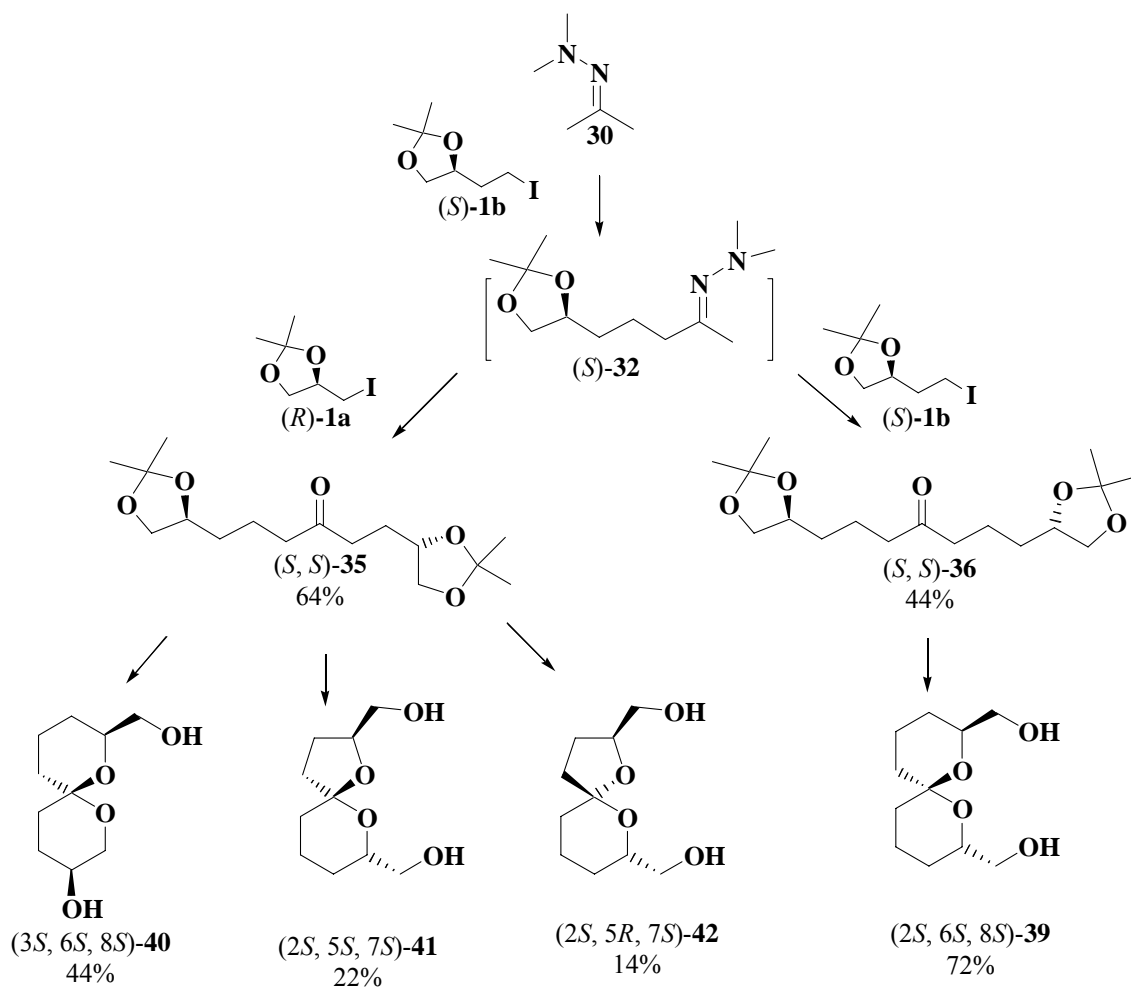


## Conclusion

Nous avons préparé en quatre étapes et 32% de rendement le 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **39** à partir du synthon iodé **1b** et de l'acétone diméthylhydrazone **30**. Notre approche s'est avérée très compétitive de celles décrites dans la littérature récemment.

La même méthodologie, à partir de l'hydrazone **30** et des synthons iodés **1a** et **1b**, a permis d'obtenir trois spiroacétals: le 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **40** (28% de rendement, 6 étapes), le 1,6-dioxaspiro[4.5]décane **41** (14% de rendement, 6 étapes) et son épimère en C-5 **42** (9% de rendement, 4 étapes). Cette stratégie est très intéressante puisque en une seule séquence réactionnelle, trois isomères ont été formés et isolés séparément.

Toutefois, dans l'optique de la préparation exclusive de spiro[4.5]décanes, cette voie de synthèse devra être reprise, en utilisant un synthon iodé équivalent de **1a**, mais présentant des groupements protecteurs différents sur les deux fonctions alcools, afin d'éviter la formation majoritaire du spiroacétal [6, 6].



**CHAPITRE IV :**  
**synthèse de spiroaminoacétals**

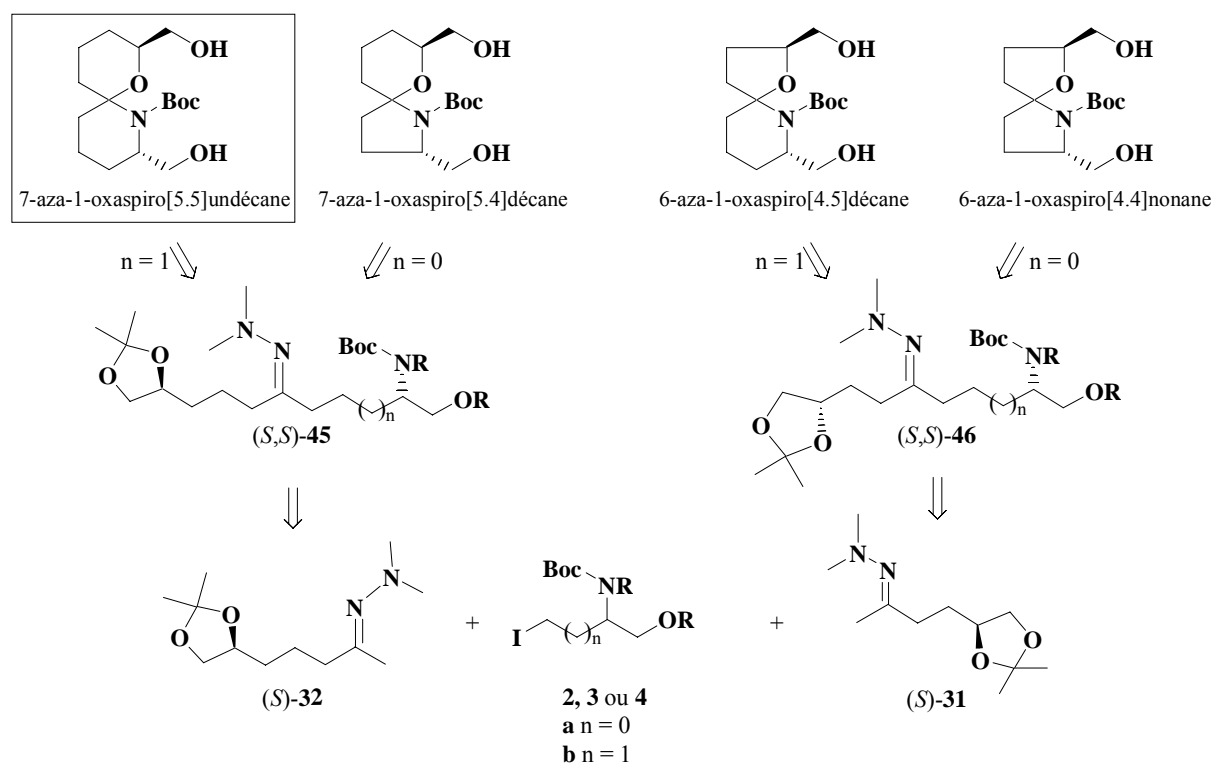
## IV - 1- Introduction

Le travail que nous présentons dans ce chapitre décrit les résultats que nous avons obtenus pour la préparation d'une nouvelle classe de composés présentant un squelette original : *les spiroaminoacétals*. Ce travail est nouveau et, en partie, exploratoire. Nous rappelons également qu'il existe très peu de travaux décrits dans la littérature, concernant la synthèse de ce type de molécules et, en tout état de cause, aucune étude systématique.

Pour accéder à ces substrats, nous avons choisi d'utiliser la méthodologie générale mise au point pour la synthèse des spiroacétals décrite dans le chapitre III.

Au cours de notre travail, nous avons été conduits, pour des raisons de réactivité, à modifier la structure des synthons iodés précurseurs (*vide infra*). C'est ainsi que nous avons utilisé différents composés iodés **2a** et **2b**, **3a** et **3b**, et **4b** dont la préparation a été décrite dans le chapitre II de ce mémoire.

Le schéma général de préparation des spiroaminoacétals est décrit ci-dessous : les synthons **2a**, **3a** doivent permettre l'accès à des cycles pyrrolidiniques ( $n = 0$ ) et les dérivés **2b**, **3b** et **4b** à des motifs pipéridiniques ( $n = 1$ ).





Nous avons réalisé une étude approfondie de l'alkylation des hydrazones **31** et **32**, dont la préparation est décrite dans le chapitre III, à l'aide de ces différents dérivés iodés polysubstitués. Dans les cas où la réaction d'alkylation a pu être effectuée avec des rendements acceptables et reproductibles (formation des hydrazones **45** et **46** correspondantes), nous avons étudié les réactions de déprotection-spiroannélation dans le but d'obtenir les spirobicycles attendus.

Les différents motifs spiroaminoacétaliques susceptibles d'être obtenus selon cette stratégie dépendent donc à la fois de la nature de l'hydrazone de départ **31** ou **32** et des synthons iodés utilisés, comme le montre le schéma rétrosynthétique et récapitulatif de la page précédente.

Nous avons choisi, pour des raisons de facilité de manipulation de commencer notre étude au départ de l'hydrazone **32**. En effet, comme exposé dans le chapitre III pour la synthèse des spiroacétals, l'alkylation de cette hydrazone est plus aisée à mettre en œuvre. Lors de l'étape de déprotection-cyclisation, elle conduit de plus à la formation exclusive d'un cycle oxygéné à 6 chaînons.

Nous présentons successivement:

- les résultats obtenus en série 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane (**partie A**; molécule encadrée sur le schéma)
- dans **la partie B**, nos premiers essais vers la synthèse des autres motifs, à savoir: les 6-aza-1-oxaspiro[4.5]undécane, 7 aza-1-oxaspiro[5.4]décane et 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane.

## **IV - 2 - Résultats**

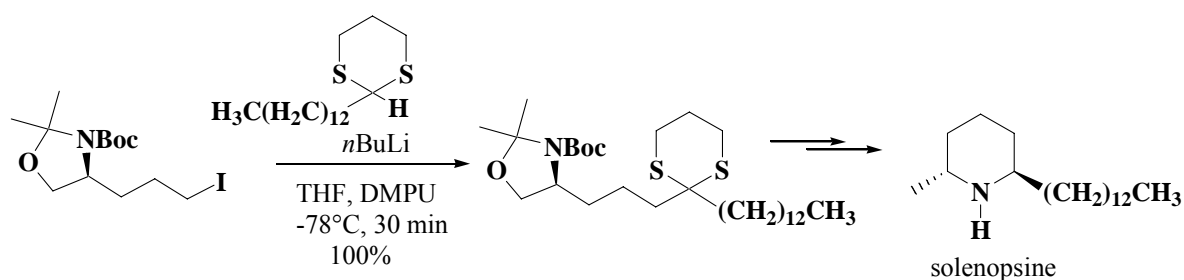
### **IV - 2 - 1 - Partie A : Synthèse du motif 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane**

#### **IV - 2 - 1 - 1 - Alkylation de **32** par **2b****

Afin d'accéder efficacement au motif 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane, nous avons étudié, dans un premier temps, l'alkylation de l'hydrazone **32** par le synthon iodé **2b**. Cette approche découle directement de la synthèse du spiroacétal **39**.

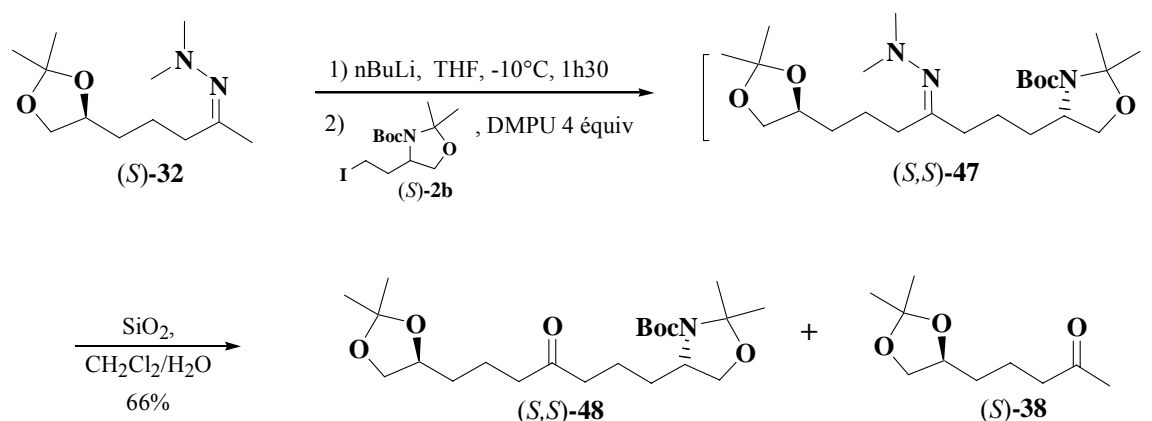
L'utilisation des conditions opératoires décrites pour l'alkylation de **32** par **1b**, à savoir formation de l'anion par action de 1.2 équivalents de BuLi, puis, addition du dérivé iodé seul (*cf* III - 2 - 2 - 1 - 2), s'est avérée inefficace : aucun produit d'alkylation ne se forme; l'hydrazone de départ reste inchangée. Ce résultat décevant nous a conduit à modifier les conditions de la réaction.

Dans la littérature, au cours de la synthèse de la solenopsine B, Kotsuki et coll.<sup>96</sup> alkylent un dérivé du 1,3-dithiane par l'homologue supérieur de **2b** en utilisant comme base le *n*-BuLi, dans un mélange THF/diméthylurée (DMPU), sans préciser toutefois les quantités de DMPU utilisées.



En se basant sur ces travaux, nous avons donc ajouté au milieu réactionnel du DMPU, en faisant varier :

- le nombre d'équivalents de DMPU incorporé (de 1.0 équivalent à 10.0 équivalents),
- le mode d'addition du DMPU, ajouté soit avec la base avant la formation de l'anion, soit en mélange avec le dérivé iodé, après formation de l'anion de l'hydrazone.



<sup>96</sup> H. Kotsuki, T. Kusumi, M. Inoue, Y. Ushio, M. Ochi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4159-4162.

Les meilleurs résultats ont été observés lorsque 4.0 équivalents de DMPU, fraîchement distillé, sont ajoutés simultanément au dérivé iodé **2b**. Cette solution est alors additionnée goutte à goutte et sous argon, à une solution du lithien de **32** dans le THF (obtenue en traitant **32** par 1.2 équivalents de *n*-BuLi à -25°C pendant 1 heure 30 minutes). Dans ces conditions, on observe sur plaque la formation de l'hydrazone moins polaire **47**, la réaction n'est cependant pas totale. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H et de <sup>13</sup>C du brut réactionnel confirment la formation partielle de **47**.

L'hydrolyse acide par de la silice aqueuse du brut réactionnel **32** + **47** + **2b** libère la cétone **48** avec 66% de rendement (en deux étapes à partir de **32**). Comme précédemment, aucun produit de déprotection des groupements acétonide ou oxazolidine n'est détecté par CCM ou sur le spectre de RMN <sup>1</sup>H du brut ; **48** est accompagné de la cétone **38** et de produits issus de la dégradation du dérivé iodé **2b**.

Afin d'améliorer le rendement de la réaction d'alkylation, nous avons modifié la nature de l'additif, en utilisant du DABCO, un éther couronne ou du HMPA. Dans aucun cas, nous n'avons observé la formation du produit dialkylé attendu **47**. La modification des températures de réaction n'a conduit à aucune amélioration. Lorsque la réaction est prolongée, il se forme de nombreux produits de dégradation.

La structure de **48** a été confirmée par ses données spectroscopiques et notamment :

- en IR, les bandes de vibration des liaisons C=O des fonctions cétone et carbamate apparaissent sous forme d'une bande large entre 1720 cm<sup>-1</sup> et 1680 cm<sup>-1</sup>.

- en RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60°C), on détecte 3 singulets à 1.30 ppm, 1.37 ppm et 1.43 ppm intégrant respectivement pour 3 protons, 3 protons et 9 protons, correspondants aux groupements méthyles de l'acétonide et du groupement *tert*-butyle. Les deux groupements méthyles de l'oxazolidine, du fait de la coalescence des rotamères, apparaissent sous la forme de deux singulets élargis à 1.48 ppm et 1.64 ppm.

- en RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60°C), le groupement carbonyle résonne à 208.0 ppm, les deux carbones porteurs des groupements méthyles de l'acétonide et de l'oxazolidine résonnent à respectivement 108.9 ppm et 93.7 ppm.

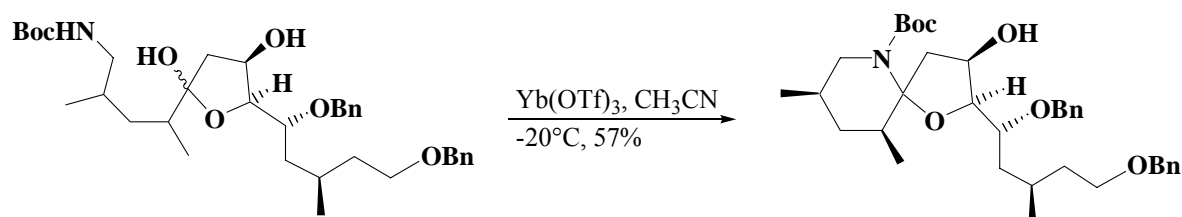
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = + 29.8$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

La cétone **48** a été préparée en trois étapes et 66% de rendement à partir de l'acétone diméthylhydrazone **30**. Ce rendement n'a pas pu être amélioré, malgré une étude poussée des conditions expérimentales.

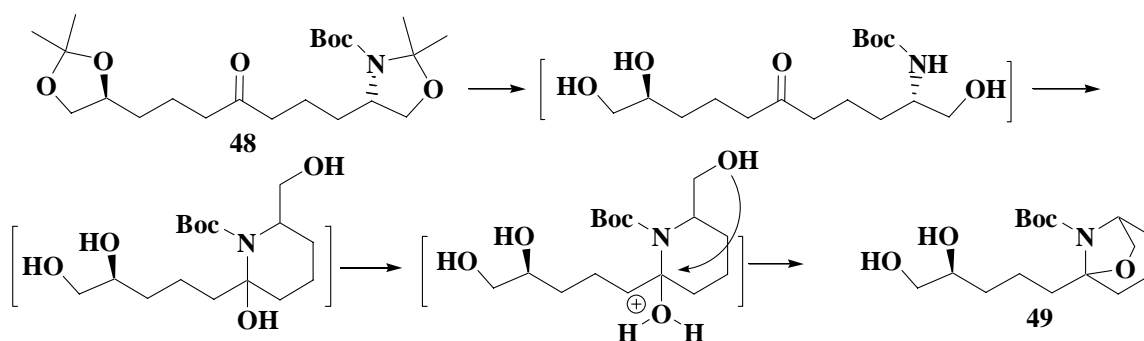
#### IV - 2 - 1 - 2 - Spirocyclisation de **48**

Pour obtenir le spiroaminoacétal **50**, nous avons traité la cétone **48** dans les conditions expérimentales utilisées pour l'obtention des spiroacétals, à savoir en présence d'Amberlyst®15 dans le méthanol à 20°C. A température ambiante, même au bout de 24 heures, le produit de départ reste inchangé. Lorsque l'on augmente la température, des produits de dégradation se forment sans qu'aucun spiroaminoacétal ne soit détecté.

Nous avons donc modifié la nature de l'acide utilisé et nous nous sommes placés tout d'abord dans les conditions de cyclisation décrites par Sasaki et coll.<sup>97</sup>, sur un produit analogue précurseur-clé pour la synthèse des azaspiracides :



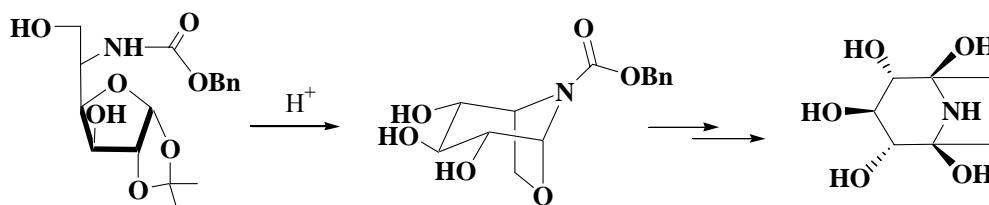
Dans notre cas, l'utilisation de triflate d'ytterbium dans l'acétonitrile conduit à la disparition du produit de départ mais aucun spiroaminoacétal n'est détecté. On note sur CCM la formation d'un produit majoritaire accompagné de nombreux autres produits. Le produit majoritaire de la réaction présente vraisemblablement la structure **49** et sa formation peut s'expliquer par le mécanisme détaillé ci-dessous.



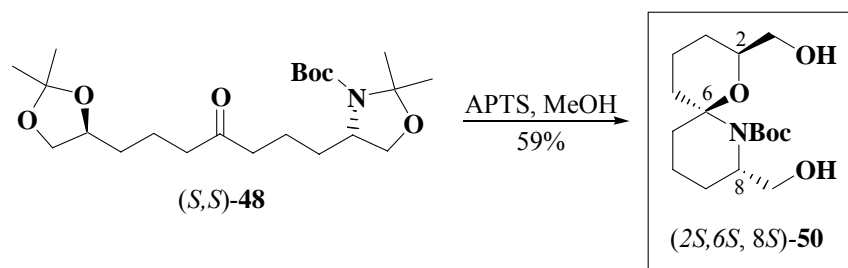
<sup>97</sup> M. Sasaki, Y. Iwamuro, J. Nemoto, M. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6199-6201.

Ainsi, au cours de la réaction, l'aminoalcool déprotégé intermédiaire se cycliserait sur la fonction cétone. L'hémiacétal obtenu subirait alors une attaque nucléophile du bras hydroxyméthyle du cycle pipéridinique, plus rapide que celle de l'alcool secondaire issu de la déprotection de l'acétonide. Cette déshydratation conduirait ainsi à l'oxazolidine bicyclique **49** dans laquelle la fonction diol terminale resterait inchangée.

Des tentatives de purification sur différents supports ne nous ont pas permis d'isoler **49** afin de le caractériser et de vérifier notre hypothèse. Cependant, la formation de **49** est tout à fait envisageable ; ce type de cyclisation a déjà été mentionné dans la littérature,<sup>98</sup> par exemple au cours de la synthèse de la calystegine B2<sup>99</sup>.



Finalement, la cyclisation de **48** en spiroaminoacétal **50** a pu être réalisée, avec 59% de rendement, en présence d'une quantité catalytique d'APTS dans le MeOH à 40°C.

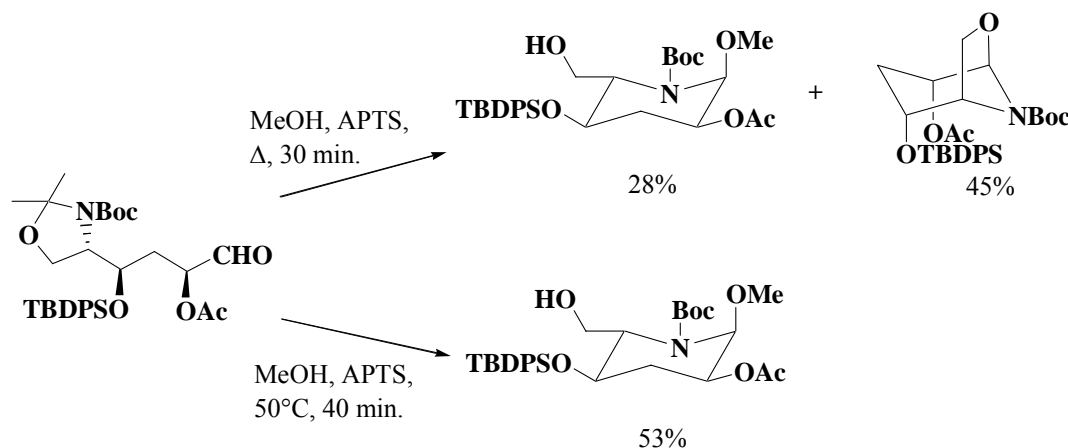


D'autres produits sont formés au cours de la réaction ; ils n'ont pas été isolés. A température ambiante, la réaction évolue peu. Des températures plus élevées augmentent la quantité de produits secondaires. Dans ces conditions expérimentales, nous n'observons pas par contre la formation du produit de réarrangement **49**.

<sup>98</sup> J. Ostrowski, H.-J. Altenbach, R. Wischnat, D. J. Brauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1104-1110.

<sup>99</sup> M. Isabel G.-Moreno, J.- M. Benito, C. O. Mellet, J. M. G. Fernandez, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7604-7614.

Des résultats similaires ont été décrits par Dondoni et coll.,<sup>100</sup> au cours de la synthèse de la (+)-3-déoxynojirimycine ; les auteurs ont remarqué que selon la température et la durée de réaction, la cyclisation pouvait être orientée, soit vers la formation du produit de réarrangement de type **49**, soit vers la formation du produit cyclisé pipéridinique.



#### Analyse structurale

Le composé **50** se présente sous la forme d'un stéréoisomère exclusif, comme le montre le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  où aucun pic n'est dédoublé. Sa structure spiranique est confirmée, en particulier, par le déplacement chimique caractéristique du carbone C-6 à 108.8 ppm.

Il possède des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en IR, on observe deux bandes intenses à  $3300\text{ cm}^{-1}$  et  $1690\text{ cm}^{-1}$  correspondant respectivement aux bandes de vibrations des liaisons OH et de la liaison C=O du groupement carbamate, la bande à  $1710\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de la fonction cétone a disparu.

- la masse haute résolution est de 338.1938 uma ( $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$ ) pour une valeur calculée de 338.1943.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les pics correspondants aux groupements carbonyle à 208.0 ppm et aux groupements méthyles à 27.5 ppm, 27.3 ppm et 26.0 ppm de **48** ont disparu. Le carbone  $\text{CHO}$  résonne à 75 ppm, le carbone  $\text{CHN}$  à 53.1 ppm. Le carbone spiranique est détecté à 108.8 ppm.

<sup>100</sup> A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, P. Merino, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 854-856.

- le spectre de RMN  $^1\text{H}$  est mal résolu ; la plupart des protons résonnent en massifs ; il est donc difficile de déterminer leurs constantes de couplage. Les triplets correspondants aux  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  du carbonyle à 2.06 ppm et 2.05 ppm ont disparu ainsi que les singulets correspondants aux groupements méthyles des acétonides à 1.37 ppm et 1.30 ppm attestant de la libération des fonctions alcools.

Par rapport aux déplacements chimiques observés pour le composé (2*S*, 6*S*, 8*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **39** (valeurs en italique dans le tableau de la page suivante), on constate, sur les spectres de RMN de **50**, un déblindage du proton H-2, du carbone C-2 et du carbone du groupement hydroxyméthyle porté par le carbone C-2 dû au cône d'anisotropie du carbonyle du groupement Boc.

La configuration des carbones 2 et 8 est (*S*) comme celle des substrats iodés de départ. En ce qui concerne la configuration du carbone spiranique C-6, l'existence d'un couplage  $^3J$  intense ( $J = 8.0$  Hz) entre le proton hydroxyle du bras hydroxyméthyle porté par C-2 et l'hydrogène H-8 du cycle pipéridinique, confirmée sur le spectre de RMN COSY (*cf* page 98) par une tache de corrélation très intense, ne peut s'expliquer que par l'existence d'une liaison hydrogène très forte entre l'atome d'azote et ce proton hydroxyle. Cette liaison hydrogène impose une conformation à la molécule en faveur d'une configuration (*S*) pour C-6. Des arguments supplémentaires sont apportés au cours de l'étude de son dérivé silylé **53**, venant confirmer ce raisonnement.

#### **Conclusion :**

*Le spiroaminoacétal (2*S*, 6*S*, 8*S*)-50 a été préparé en quatre étapes et 39% de rendement à partir de l'acétone diméthylhydrazone **30** et des synthons iodés **1b** et **2b**.*

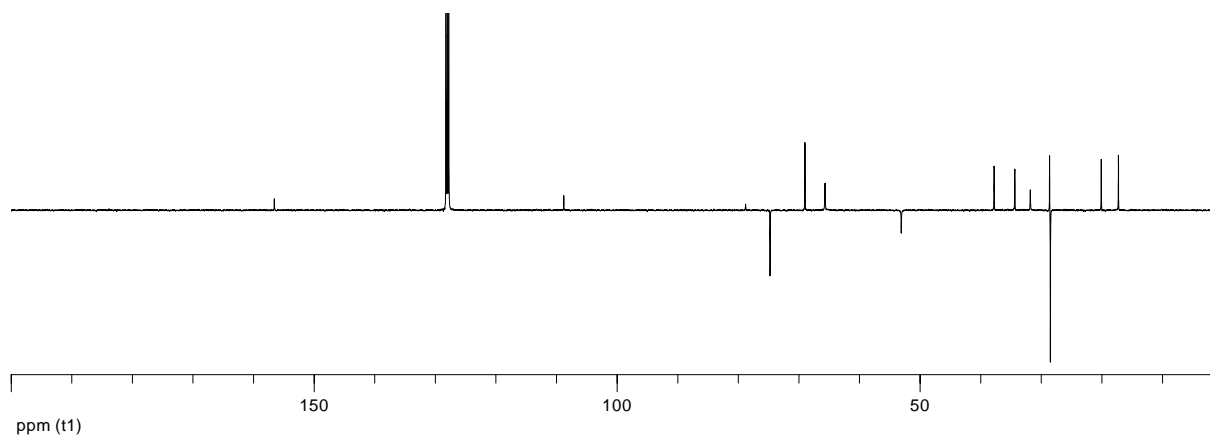
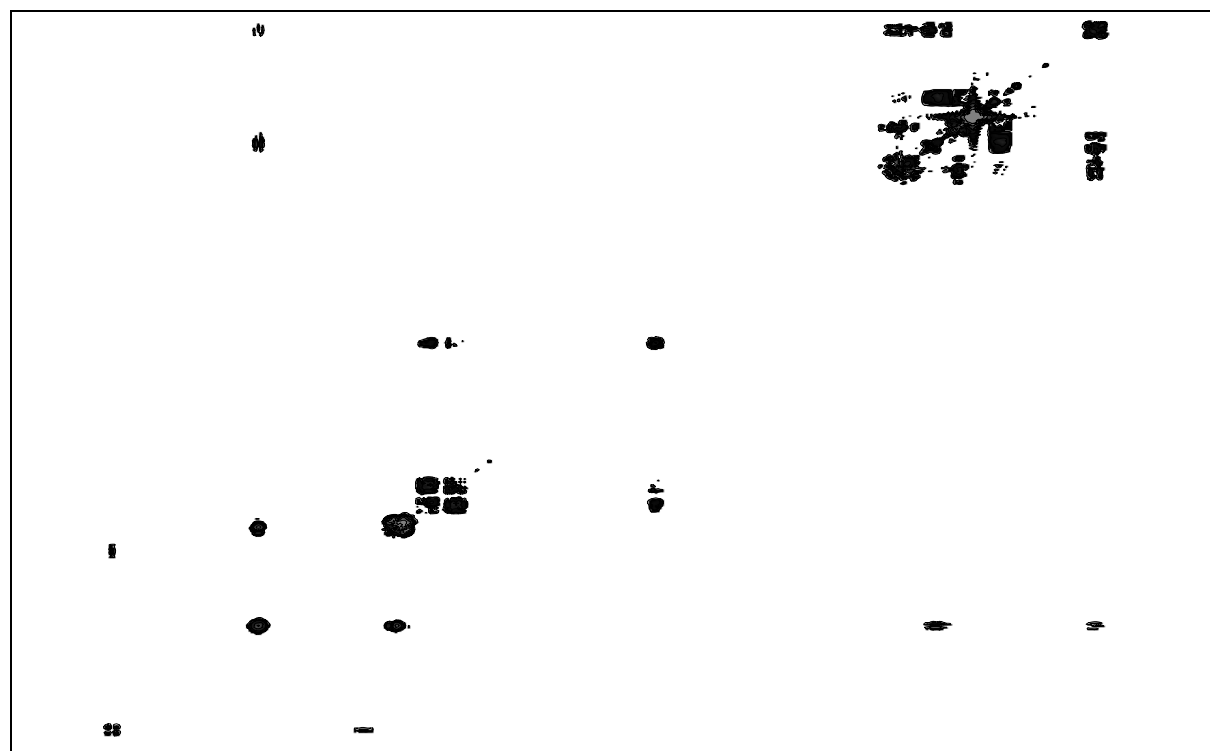
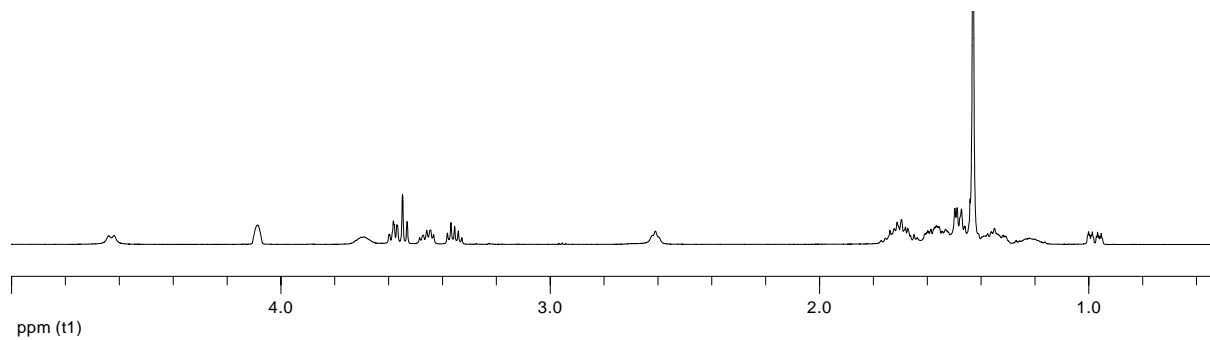
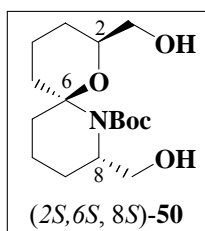
*La deuxième alkylation est très efficace et reproductible. Par contre, l'étape de déprotection-spiroannélation, pour laquelle nous avons réalisé de nombreux essais, dépend fortement de la nature de l'acide utilisé (acide aqueux, résine, acide de Lewis) et reste modérée dans son rendement.*

Données spectrales  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **50** (*en italique* celles de **39** pour comparaison)

	RMN $^1\text{H}$				RMN $^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)		$J$ (Hz)		$\delta$ (ppm)
<b>H<sub>2</sub></b>	<b>4.09</b> <i>3.83</i>	m	-	<b>C2</b>	<b>74.7</b> <i>70.5</i>
H <sub>3e</sub>	0.98	ddt	13.0, 5.5, 2.0	C3	28.6
H <sub>3a</sub>	1.48	m	-		
H <sub>4</sub>	1.35	m	-	C4	17.3
H <sub>4'</sub>	1.77-1.64	m	-		
H <sub>5</sub>	1.43	m	-	C5	34.4
H <sub>5'</sub>	1.61-1.52	m	-		
H <sub>8</sub>	3.69	m	-	C8	53.1
H <sub>9</sub>	1.22	m	-	C9	31.8
H <sub>9'</sub>	1.35	m	-		
H <sub>10</sub>	1.48	m	-	C10	20.1
H <sub>10'</sub>	1.61-1.52	m	-		
H <sub>11</sub>	1.77-1.64	m	-	C11	37.8
H <sub>11'</sub>	1.77-1.64	m	-		
C <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	3.55	t	7.0	<b><u>CH</u>OH</b>	<b>69.0</b> <i>66.5</i>
	3.58	ddd	7.0, 5.0, 1.0		
C <sub>8</sub> -CH <sub>2</sub> OH	3.36	dt	11.0, 5.0	<u>CH</u> OH	65.7
	3.48	ddd	11.0, 6.0, 4.5		
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.43	s	-	<u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	78.8
				C( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	28.5
C <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> <u>OH</u>	4.63	d	8.0	C6	108.8
C <sub>8</sub> -CH <sub>2</sub> <u>OH</u>	2.61	t	4.5	NCOO	156.6



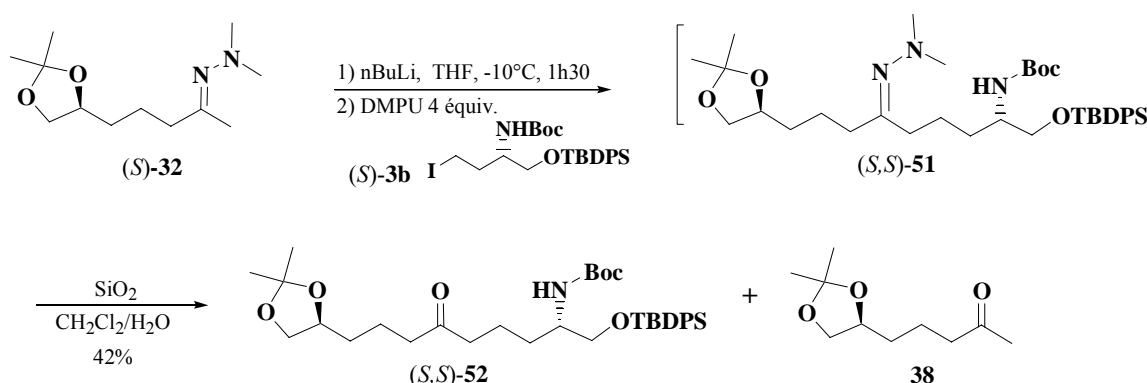
Spectres de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **50**



#### IV - 2 - 1 - 3 - Alkylation de **32** par **3b**

Afin d'améliorer le rendement du spiroaminoacétal **50** et d'éviter notamment la formation du produit de réarrangement de type **49** ou celle de produits secondaires par la libération simultanée des fonctions "amine" et alcool primaire de l'oxazolidine en milieu acide, nous avons envisagé de protéger orthogonalement ces deux fonctions. Nous avons ainsi choisi de garder le groupement carbamate comme groupe protecteur pour l'amine et de protéger la fonction alcool par un dérivé silylé, en amont dans la synthèse. Dans ce but, nous avons préparé le synthon **3b** (décrit dans le chapitre II) pour lequel l'alcool est masqué par un groupement TBDPS. Ce composé a été alors engagé dans la réaction d'alkylation avec l'hydrazone **32**.

L'alkylation de **32** par **3b** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'alkylation de **32** par **2b**, conduit à l'hydrazone **51** attendue. Comme précédemment, la réaction n'est pas totale et même moins efficace du fait de la présence d'un hydrogène acide sur l'azote.



Le brut réactionnel est immédiatement hydrolysé sur de la silice aqueuse dans le chlorure de méthylène et conduit à la cétone **52** qui est isolée, après purification, avec un rendement de 42% en deux étapes successives. Elle est accompagnée de la cétone **38**, issue de la déprotection de l'hydrazone de départ **32** qui n'a pas réagi.

La cétone **52** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en IR, on observe une bande de vibration élargie à  $1712\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux vibrations des liaisons C=O des fonctions cétone et carbamate.

- en RMN  $^1\text{H}$ , les groupements méthyles des *tert*-butyles résonnent à respectivement 1.05 ppm (Si*t*Bu) et 1.43 ppm (O*t*Bu), ceux de l'acétonide apparaissent à 1.33 ppm et 1.39 ppm. Le proton porté par le carbone en  $\alpha$  du NHBoc résonne dans un massif à 3.65 ppm. Le proton amine fournit un doublet déblindé à 4.65 ppm, de constante de couplage  $J = 8.5$  Hz.

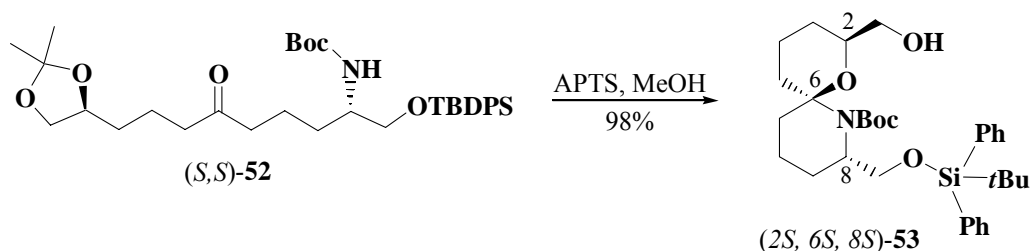
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le signal de la fonction cétone est observé à 210.3 ppm, celui du carbamate à 155.6 ppm. Les carbones tertiaires des groupements *tert*-Bu résonnent respectivement à 79.4 ppm (O*t*Bu) et 19.3 ppm (Si*t*Bu). Les deux carbones secondaires en  $\alpha$  du groupement carbonyle résonnent à 42.3 ppm.

- la masse haute résolution est de 634.3549 uma ( $[\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_6\text{Si} + \text{Na}]^+$ ) pour une valeur calculée de 634.3540.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.3$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### IV - 2 - 1 - 4 - Spiroannélation de **52**

Pour la cyclisation de **52**, nous avons utilisé des conditions opératoires identiques à la réaction de déprotection-spiroannélation de **48**. La cétone **52** est dissoute dans le MeOH et chauffée à une température n'excédant pas  $50^\circ\text{C}$  en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique, pendant 48 heures. La déprotection de la fonction acétonide s'effectue conjointement avec la cyclisation du carbamate sur la cétone conduisant à un pipéridinol qui se cyclise quantitativement en 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane **53**.



#### Analyse structurale et conformationnelle

Le spiroaminoacétal **53** est obtenu sous la forme d'un seul stéréoisomère et présente des caractéristiques spectroscopiques suivantes :

- en IR, on note une large bande à  $3360\text{ cm}^{-1}$ , caractéristique de la vibration de la fonction alcool.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le signal du groupement carbonyle à 210.3 ppm a disparu. Le carbone spiranique est détecté à 108.8 ppm. Le groupement carbamate résonne à 155.6 ppm et les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyles sont observés à 78.4 ppm (*Ot*Bu) et 19.5 ppm (*Si**t*Bu).

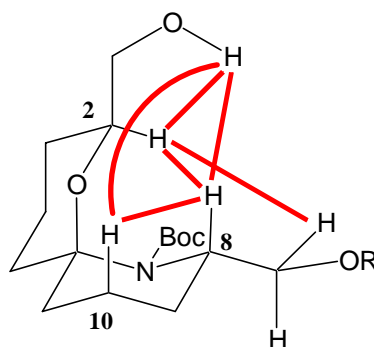
- la masse haute résolution est de 576.3134 uma ( $[\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{Si} + \text{Na}]^+$ ) pour une valeur calculée de 576.3121.

- en RMN  $^1\text{H}$ , les groupements méthyles des *tert*-butyles résonnent à respectivement 1.12 ppm (*Si**t*Bu) et 1.46 ppm (*Ot*Bu). Les singulets correspondants aux groupements méthyles de l'acétone à 1.33 ppm et 1.39 ppm ont disparu. Les protons H2 et H8 apparaissent respectivement à 4.08 ppm et 3.87 ppm sous la forme de multiplets (*cf* tableau récapitulatif page 102). Comme pour le composé **50**, on observe une constante de couplage  $^3J = 9.0$  Hz entre H-8 et le proton alcoolique du groupe hydroxyméthyle porté par C-2, confirmé par une tache de corrélation intense sur le spectre de RMN COSY.

Le composé **53** présente les configurations (2*S*) et (8*S*) qui sont les configurations apportées par les synthons iodés (*S*)-**1b** et (*S*)-**3b** de départ.

La configuration du carbone spiranique C-6 doit être (*S*) par analogie avec le produit **50**. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé une étude par modélisation moléculaire de **53** et de son épimère en C-6 et une carte NOESY de **53**.

Sur le spectre de RMN NOESY, on détecte un effet Overhauser entre les protons H-2 et H-8, H-2 et  $\text{CHOSi}$ , H-2 et H-10a d'une part, entre les protons H-8 et  $\text{C2CH}_2\text{OH}$ , H-8 et H-10a d'autre part, et enfin H-10a et  $\text{C2CH}_2\text{OH}$ . Ces différents NOE sont représentés sur le schéma ci-dessous:



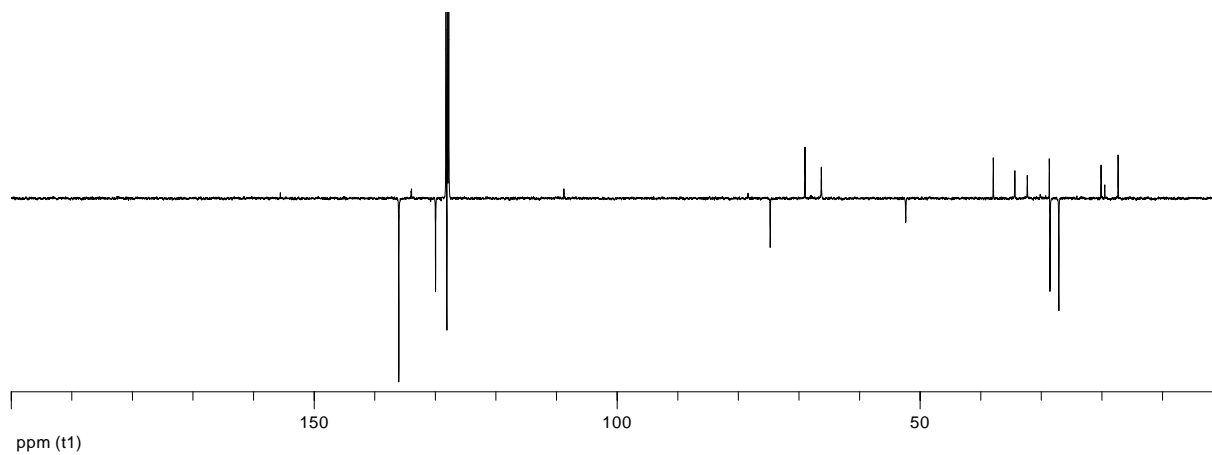
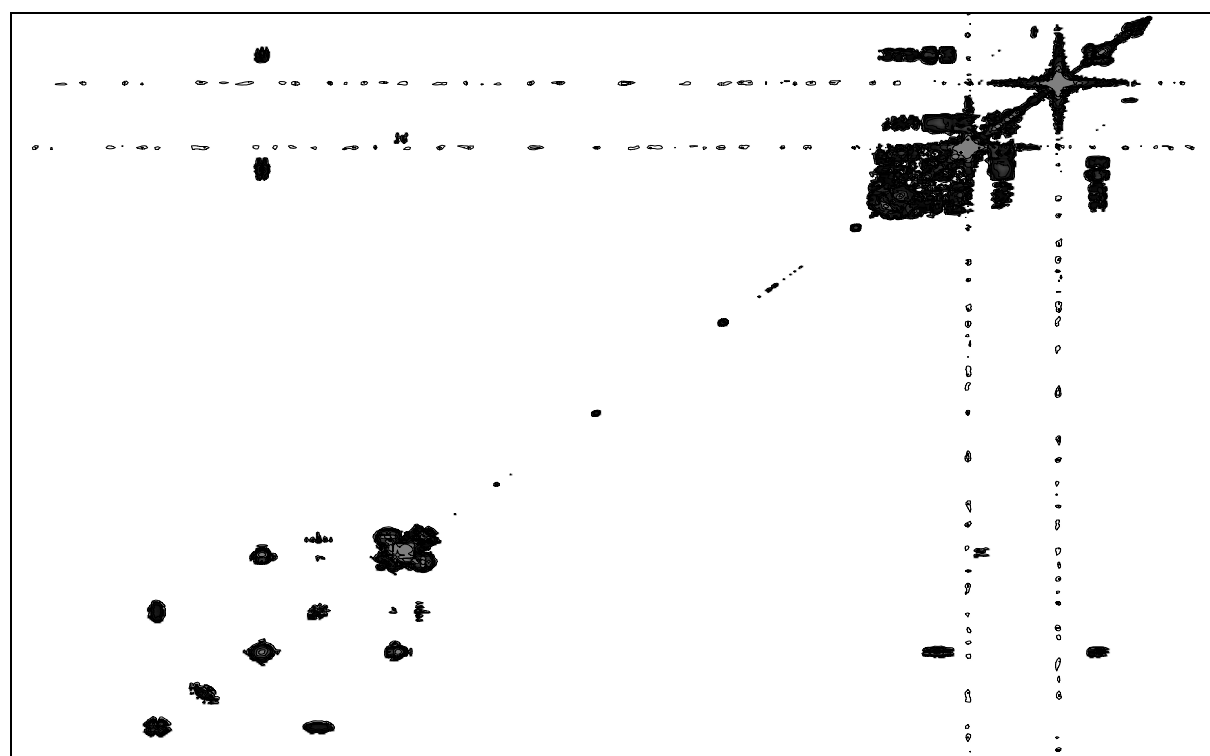
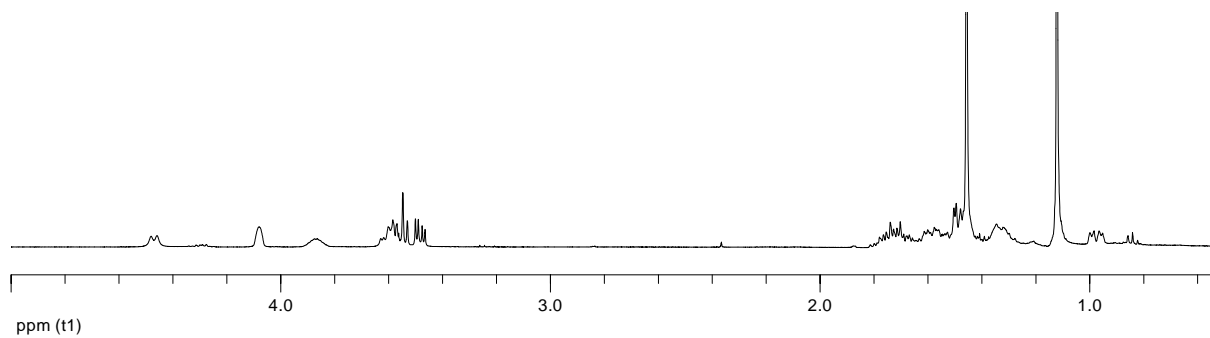
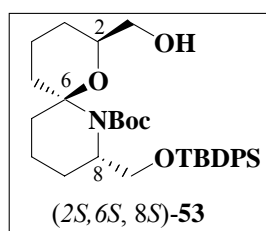
Représentation des effets NOE observés sur **53**

Données spectrales  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **53**

	RMN $^1\text{H}$				RMN $^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm)		$J$ (Hz)		$\delta$ (ppm)
H <sub>2</sub>	4.08	m	-	C2	74.7
H <sub>3e</sub>	0.98	m	-	C3	28.7
H <sub>3a</sub>	1.63-1.53	m	-		
H <sub>4</sub>	1.33	m	-	C4	17.3
H <sub>4'</sub>	1.81-1.66	m	-		
H <sub>5</sub>	1.46	m	-	C5	34.4
H <sub>5'</sub>	1.49	m	-		
H <sub>8</sub>	3.87	m	-	C8	52.4
H <sub>9</sub>	1.33	m	-	C9	32.3
H <sub>9'</sub>	1.49	m	-		
H <sub>10</sub>	1.63-1.53	m	-	C10	20.1
H <sub>10'</sub>	1.63-1.53	m	-		
H <sub>11</sub>	1.81-1.66	m	-	C11	37.9
H <sub>11'</sub>	1.81-1.66	m	-		
C <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	3.55	t	6.5	<u>CH<sub>2</sub>OH</u>	69.0
	3.59	m	-		
C <sub>8</sub> -CH <sub>2</sub> OH	3.48	dd	10.0, 4.0	<u>CH<sub>2</sub>OH</u>	66.3
	3.59	m	-		
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Boc	1.46	s	-	<u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	78.4
				C( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	28.6
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> TBDPS	1.12	s	-	<u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	19.5
				C( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	27.1
<b>C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH</b>	<b>4.47</b>	d	<b>9.0</b>	C6	108.8
				NCOO	155.6

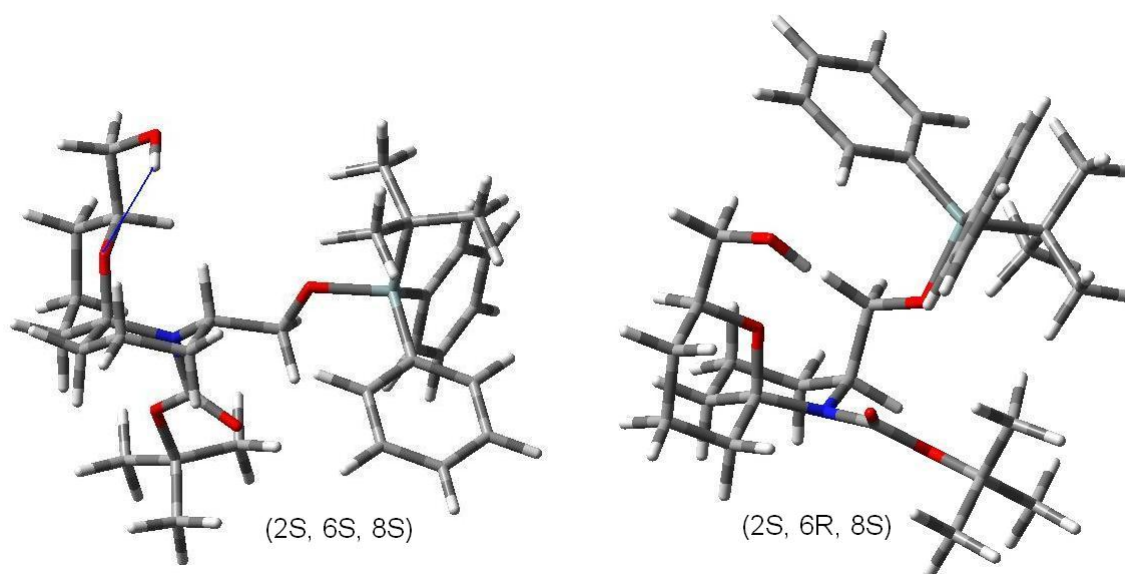
Ne sont pas mentionnés dans ce tableau les déplacements chimiques des noyaux aromatiques du groupement TBDPS.

Spectres de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **53**



L'étude par modélisation moléculaire confirme les différents résultats expérimentaux obtenus:

- l'enthalpie de formation pour l'isomère (6*S*) est de  $\Delta H_f = -240.09 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Il est plus stable que son épimère (6*R*), de  $1.4 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Cette différence d'énergie correspond à un rapport théorique 95 / 5 des isomères (6*S*) / (6*R*), ce qui est en accord avec l'obtention d'un seul isomère lors de la cyclisation. Pour l'isomère (6*S*), on observe une stabilisation par liaison hydrogène entre l'oxygène O-1 et la fonction alcool du bras hydroxyméthyle du cycle oxygéné, ce qui induit un double effet de type anomère analogue à celui des spiroacétals.



Modélisation de **53**

- la distance mesurée entre H-8 et l'hydrogène OH de l'autre cycle est de  $2.44 \text{ \AA}$ , ce qui est en parfait accord avec la  $^3J$  observée en RMN  $^1\text{H}$ .

- les distances mesurées entre H-2, H-8, H-10a et  $\text{C2CH}_2\text{OH}$  sont en accord avec les effets Overhauser mesurés expérimentalement.

*L'ensemble de ces résultats est en accord avec la formation du composé (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**53**.*

Dans une dernière étape, nous avons déprotégé le composé **53** en le traitant par le fluorure de *tétra*-butylammonium dans le THF. Le diol **50** obtenu est isolé avec 91% de rendement après purification sur gel de silice. Il a été comparé avec l'échantillon préalablement synthétisé au départ de **32** et **2b** (*cf* IV - 2 - 1 - 2) et confirme ainsi la stéréochimie (2*S*, 6*S*, 8*S*) du spiroaminoacétal **50**.

### Conclusion :

Le (2*S*, 6*S*, 8*S*)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undécane **50** a été préparé en cinq étapes et 41% de rendement global à partir de l'acétone diméthylhydrazone **30** et des synthons iodés chiraux **1b** et **3b**.

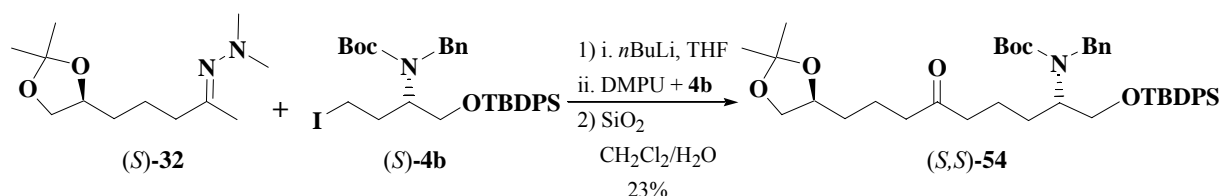
Malgré une étape supplémentaire cette approche s'est avérée aussi efficace que la précédente. L'étape de cyclisation est quantitative : la protection de la fonction alcool terminale en éther silylé a donc permis d'éviter la formation des produits secondaires rencontrés lors de la synthèse **48** → **50**. Malheureusement, c'est cette fois l'étape de seconde alkylation qui s'est avérée limitante.

Ce résultat est dû vraisemblablement à l'acidité de l'hydrogène porté par le carbamate, qui peut être arraché dans les conditions d'alkylation conduisant à la formation dans le milieu réactionnel de différents anions.

#### IV - 2 - 1 - 5 - Alkylation de **32** par **4b**

Afin d'éviter la formation de l'anion du carbamate, nous avons modifié à nouveau la structure du synthon iodé utilisé en fixant sur le carbamate de **3b** un groupement benzyle. Nous avons donc préparé le dérivé iodé précurseur **4b** (cf chapitre II) que nous avons engagé dans la réaction d'alkylation avec **32**. Nous avons choisi ce groupe protecteur car sa déprotection par hydrogénolyse en fin de synthèse paraît aisée, il rend par ailleurs la molécule visualisable par UV ce qui facilite le suivi réactionnel par CCM.

L'alkylation a été effectuée, dans un premier temps, selon les conditions mises au point pour l'alkylation de **32** par **2b** et **3b**. Malgré de nombreux essais, le rendement de la réaction n'excède pas 23%. Ce résultat décevant peut s'expliquer par l'encombrement stérique du synthon iodé **4b** qui rend difficile l'approche de l'anion de **32**.





*Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait réaliser une étude complète en remplaçant le groupement benzyle par un autre "groupe protecteur", ainsi qu'en modifiant la nature du carbamate trop volumineux - le groupement Boc pourrait être remplacé par un groupe méthylcarbamate moins encombrant.*

*Ce travail n'a pas pu être entrepris, faute de temps, et devra être effectué ultérieurement.*

#### **Conclusion de la partie A :**

*Le (2S, 6S, 8S)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undécane **50** a été préparé à partir de l'acétone diméthylhydrazone **30** :*

- *en quatre étapes et 39% de rendement en utilisant les synthons iodés chiraux **1b** et **2b**.*
- *en cinq étapes et 41% de rendement en utilisant les synthons iodés chiraux **1b** et **3b**.*

### **IV - 2 - 2 - Partie B : Approche des motifs 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane, 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane et 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane**

#### **IV - 2 - 2 - 1 - Motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane**

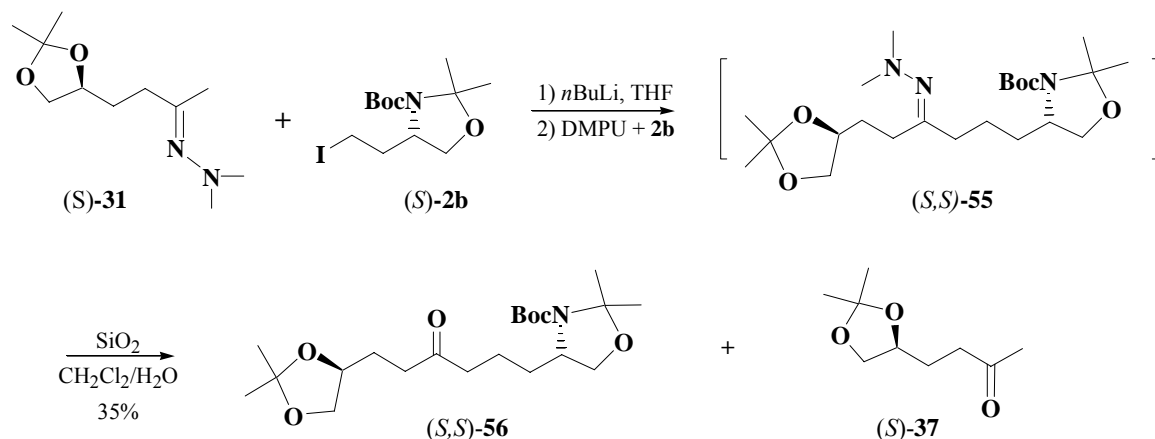
##### *IV - 2 - 2 - 1 - 1 - Alkylation de **31** par **2b***

L'obtention du motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane a été envisagée selon la même approche que pour le motif 1-oxa-7-azaspiro[5.5]undécane (spiroaminoacétal **50**) ; il "suffit" en effet dans ce cas de remplacer l'hydrazone **32** par l'hydrazone **31**, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre III.

L'alkylation de **31** par **2b** a donc été réalisée dans les conditions identiques à celles décrites pour **32**.

Elle conduit à la formation partielle de l'hydrazone **55** attendue. Le brut réactionnel obtenu est placé dans le chlorure de méthylène en présence de silice humide. Au bout de 24

heures, la réaction est arrêtée, extraite, et la cétone **56** est isolée avec un rendement de 35%. On obtient également la cétone **37**, issue de la déprotection dans le milieu de l'hydrazone **31** qui n'a pas réagi.



**56** se présente sous la forme de deux rotamères et possède les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

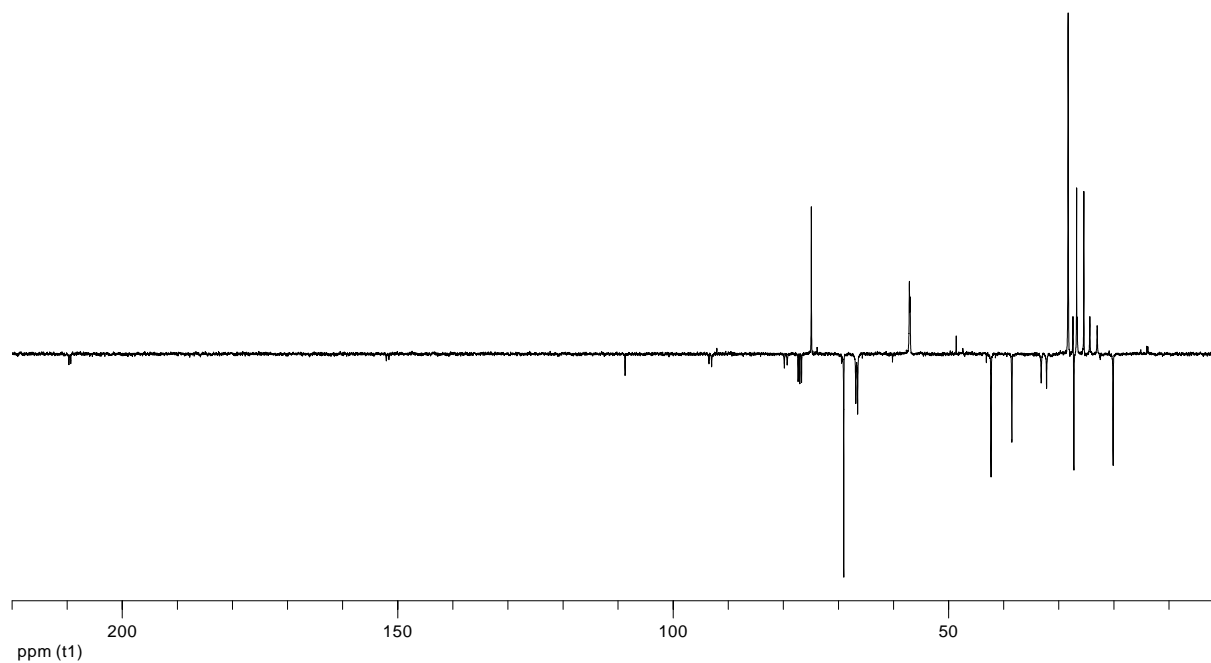
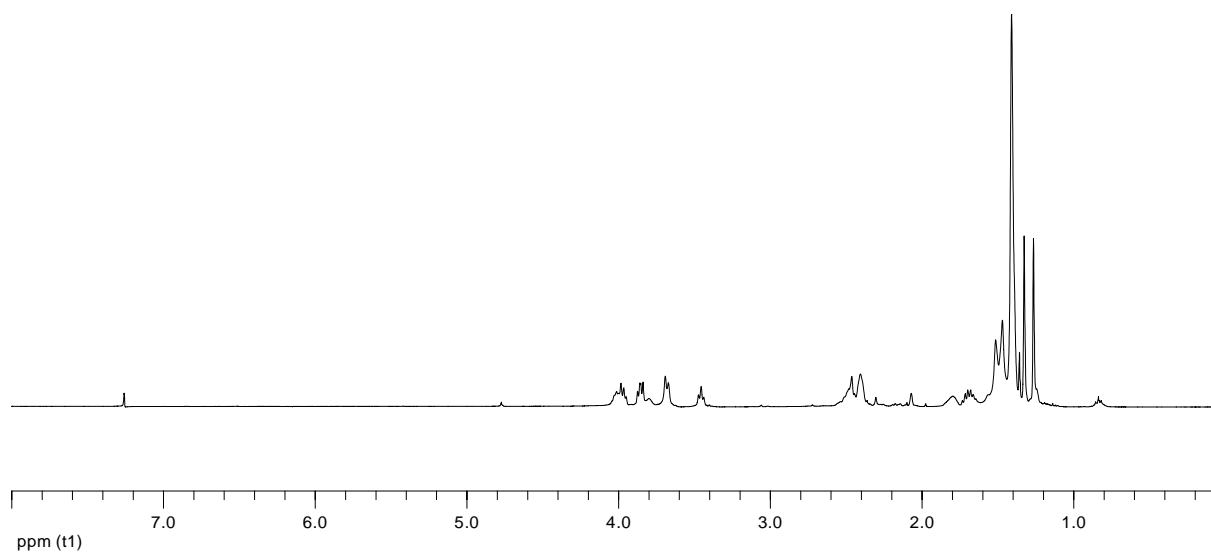
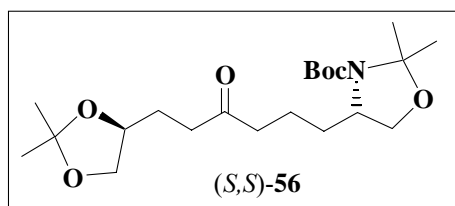
- en IR, les vibrations des liaisons C=O des fonctions cétone et carbamate sont détectées sous forme d'une bande large entre 1720 et 1680 cm<sup>-1</sup>.

- en RMN <sup>1</sup>H, les protons en α de la fonction cétone résonnent sous forme de multiplets à 2.41 et 2.47 ppm.

- en RMN <sup>13</sup>C, le groupement carbonyle résonne à 209.3 ppm (rotamère b) et 209.7 ppm (rotamère a), les groupements carbamates à 151.6 ppm (rotamère b) et 152.1 ppm (rotamère a). Les carbones tertiaires du groupement *tert*-butyle apparaissent à 79.3 ppm (rotamère b) et 79.8 ppm (rotamère a) et les groupements méthyles à 28.3 ppm pour le motif Boc.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = +18.3$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **56**



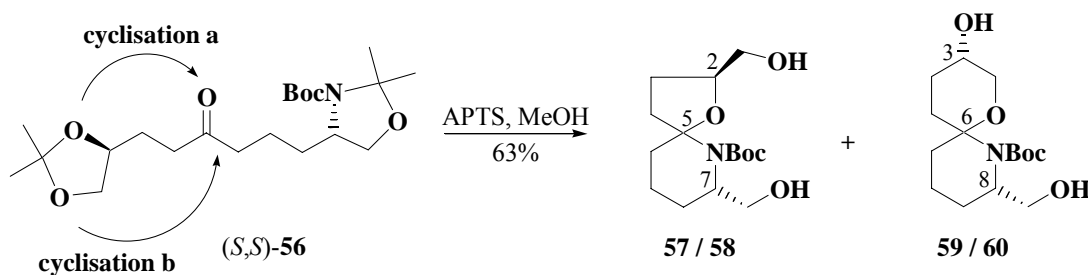
#### IV - 2 - 2 - 1 - 2 - Spiroannélation de **56**

La dernière étape de la synthèse correspond à la déprotection des fonctions acétonide et oxazolidine en milieu acide, accompagnée de la spirocyclisation.

Nous l'avons effectuée selon les conditions mises au point pour la préparation de **50**, dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Nous détectons la formation de 4 stéréoisomères **57**, **58**, **59** et **60** de  $R_f$  voisins, ce qui n'est pas inattendu si on se réfère aux résultats obtenus en série dioxaspiro dans le chapitre précédent.

Les deux isomères **57** et **58** résultent d'une **cyclisation de type a**. Ils présentent le motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane et sont épimères en C-5, ce qui est confirmé par le déplacement chimique des carbones spiraniques à 100.2 ppm pour l'un des isomères et 98.9 ppm pour l'autre.

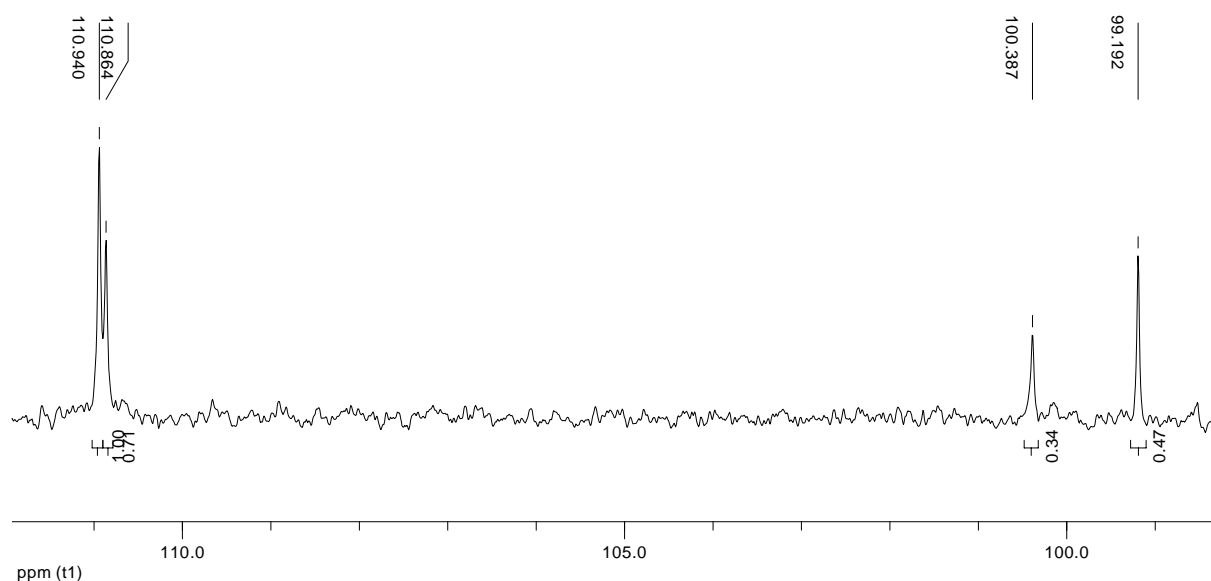
Les deux autres composés **59** et **60** résultent d'une **cyclisation de type b**. Ils présentent le motif 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane et sont substitués en position C-3 par un groupement hydroxyle. Les carbones spiraniques résonnent à 110.8 ppm pour l'un des isomères et 110.6 ppm pour l'autre, déplacement chimique caractéristique d'un système spiranique [6, 6].



Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif du brut nous a permis de déterminer le pourcentage des 4 isomères obtenus en effectuant le dosage sur les pics des carbones spiraniques.

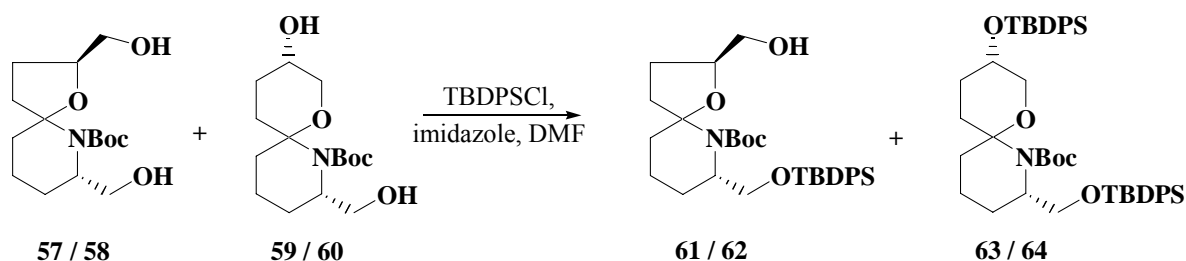
On obtient ainsi:

- un mélange, dans un rapport 8 : 17, des spiro[4.5]décanes (**57+58**) et des spiro[5.5]undécanes (**59+60**)
- chacun des isomères **57** et **59** étant majoritaires à 58% par rapport à **58** et **60**.



Des essais de séparation du mélange de ces quatre isomères ont été réalisés mais sans aucun succès : leurs  $R_f$  sont très proches et de plus, au cours de la chromatographie, un équilibre s'établit entre les spiro[5.5]undécane et les spiro[4.5]décane, visualisable sur CCM après colonne.

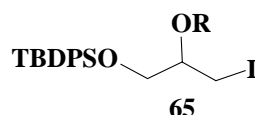
Nous avons alors envisagé, comme dans le cas de **40** + **41**, de les transformer en éther silylé. Nous avons donc traité le mélange **57** + **58** + **59** + **60** par du TBDPSCI dans le DMF en présence d'imidazole. Malheureusement, contrairement à notre attente, les isomères O-silylés **61**, **62**, **63** et **64** obtenus ne sont pas séparables, ils présentent des  $R_f$  à nouveau trop proches rendant les colonnes de chromatographie trop délicates (notamment le temps de résidence des isomères sur la silice, risquant d'induire le même phénomène d'isomérisation des composés) pour envisager leur séparation.



*Afin d'éviter l'obtention des isomères 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane, il serait donc nécessaire de préparer un dérivé iodé dont l'alcool serait protégé orthogonalement, de type*

**65**, et pour lequel le groupement *R* choisi serait sensible au milieu acide afin d'être déprotégé dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la spirocyclisation.

Dans ces conditions, les seuls isomères isolés présenteraient le motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane avec un des bras hydroxyméthyles déjà protégé par un groupement silylé, ce qui devrait alors permettre leur séparation.



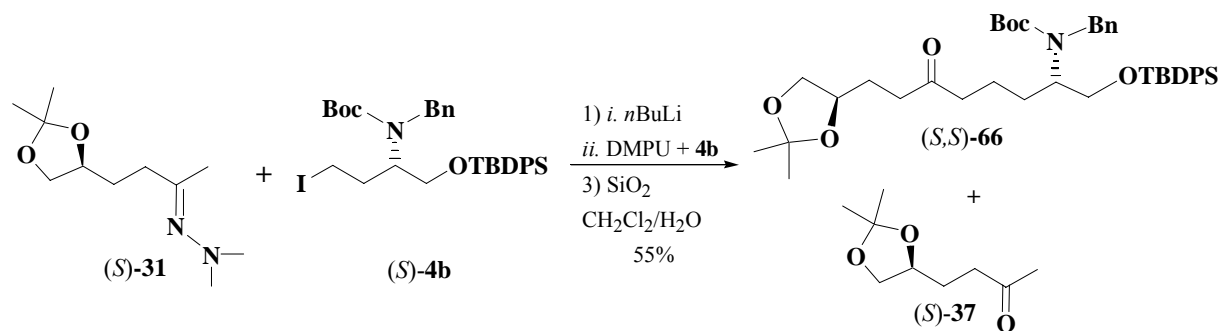
Ce travail n'a pu être entrepris faute de temps.

A la lumière de ces résultats, nous n'avons pas envisagé l'alkylation de **31**, moins réactif que **32**, par **3b** puisque nous avons montré précédemment que l'alkylation de **32** par **3b** était déjà moins efficace par la présence du NH du carbamate. Nous avons donc réalisé directement l'étude de l'alkylation de **31** par le dérivé benzyl carbamate **4b**.

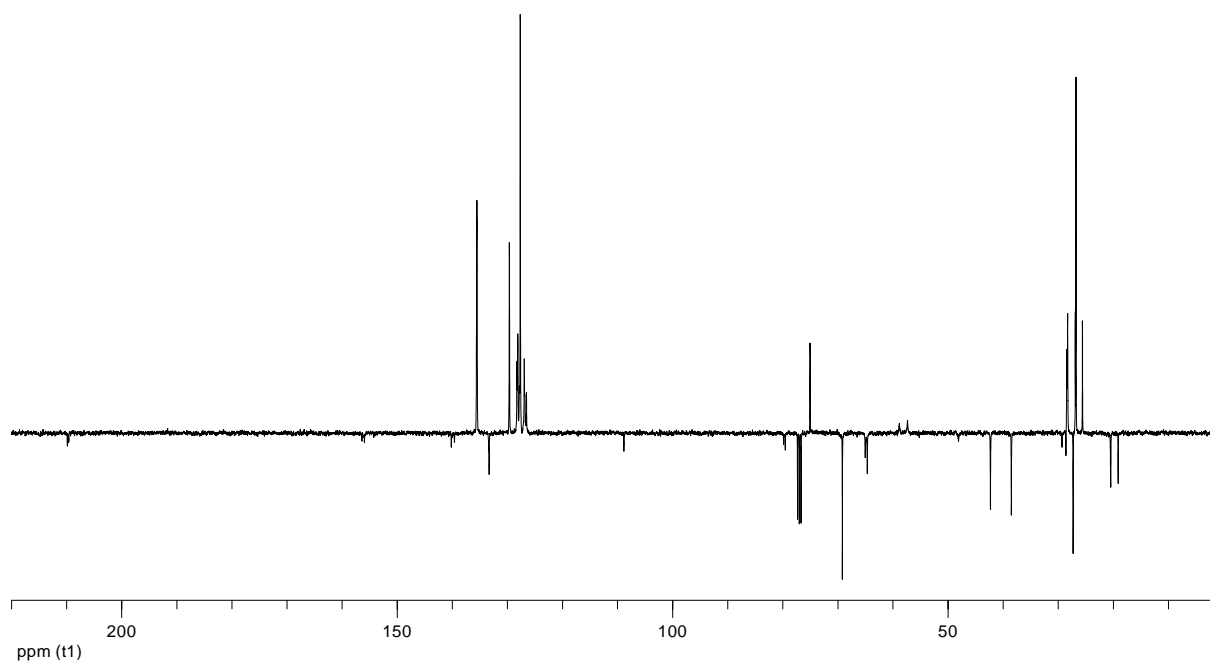
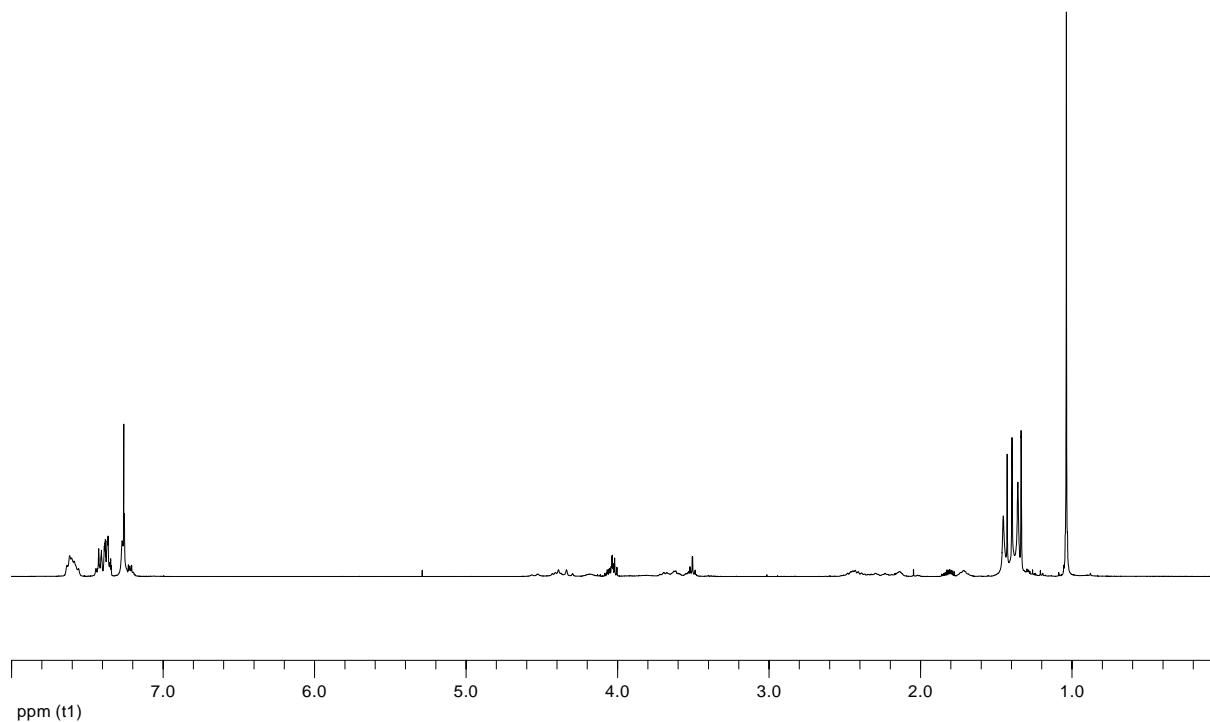
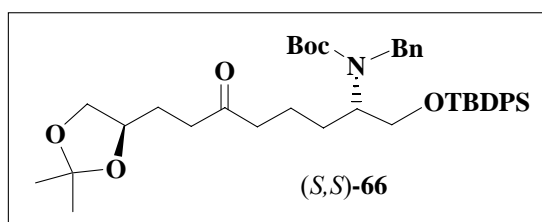
#### IV - 2 - 2 - 1 - 3 - Alkylation de 31 par 4b

L'alkylation de **31** par **4b** a été réalisée dans les conditions identiques à celles décrites pour l'alkylation de **32** par **4b**. On observe comme précédemment la formation partielle de l'hydrazone substituée attendue, qui n'est pas isolée.

Le brut réactionnel obtenu est placé dans le chlorure de méthylène en présence de silice humide. Au bout de 48 heures, la réaction est arrêtée et la cétone **66** est isolée avec un rendement de 55% à partir de l'acétone diméthylhydrazone. Comme dans les cas précédents, il se forme également de la cétone **37**, issue de la déprotection dans le milieu de l'hydrazone **31** de départ qui n'a pas réagi.



Spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **66**



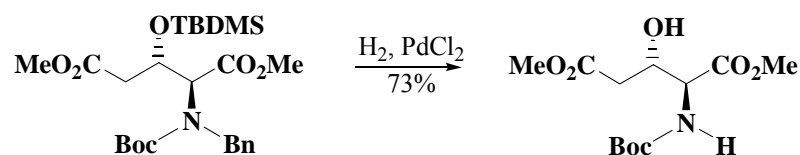
Le composé **66** présente les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

- en IR, la bande de vibration de la fonction cétone est observée à  $1710\text{ cm}^{-1}$ .
- en RMN  $^1\text{H}$ , les groupements méthyles des *tert*-butyles résonnent à respectivement 1.04 ppm (Si*t*Bu) et 1.36 ppm et 1.46 ppm (O*t*Bu), ceux de l'acétonide à 1.34 ppm et 1.40 ppm.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , la cétone résonne à 209.6 ppm (rotamère b) et 209.9 ppm (rotamère a), le carbamate à 156.0 ppm (rotamère a) et 156.4 ppm (rotamère b). Les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyles apparaissent à 79.6 ppm (rotamère a) et 79.8 ppm (rotamère b) pour le motif Boc, et 19.1 ppm pour le motif TBDPS.

#### IV - 2 - 2 - 1 - 4 - Spiroannélation de **66**

Afin de réaliser l'étape ultime de déprotection-spiroannélation, il est nécessaire au préalable d'éliminer le groupement benzyle du carbamate de la cétone **66**.

La débenzylation est une réaction classique en synthèse organique. En général, la méthode retenue est une hydrogénation en présence d'un catalyseur au palladium. Plusieurs catalyseurs peuvent être employés, le plus fréquent étant le Pd/C. Cependant, récemment<sup>101</sup>, des auteurs ont montré que la débenzylation de carbamates était une réaction plus délicate. Ils n'ont observé de résultats qu'en présence de PdCl<sub>2</sub>, les autres catalyseurs conduisant invariablement à des produits de dégradation. Dans ces conditions et, contrairement à leur attente, le groupe *tert*butyldiméthylsilyle est déprotégé au cours de la réaction.



Nous avons pour notre part utilisé trois catalyseurs : Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub> et PdCl<sub>2</sub> dans le méthanol. La réaction a été conduite dans les trois cas à la fois sous atmosphère d'hydrogène à pression atmosphérique et dans un appareil de Paar :

- en présence de Pd/C, la cétone **66** ne se débenzyle pas, même après 24 heures d'hydrogénolyse. Nous n'observons pas non plus de produits de dégradation.

<sup>101</sup> X. ginesta, M. A. Pericàs, A. Riera, *Synthetic Communications* **2005**, 289-297.



- en présence de  $\text{PdCl}_2$ , la débenzylation s'effectue totalement à pression atmosphérique mais on observe, comme Péricas et coll., la perte du groupe silylé qui nous est nécessaire pour éviter la formation de produit de réarrangement de type **49**.

- en présence de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , à pression atmosphérique, même au bout de 2 jours, le produit de départ reste inchangé. Sous pression, dans les mêmes conditions, au bout de 12 heures, le groupement benzyle est toujours présent, par contre le groupement acétonide a été éliminé. Il serait intéressant de reprendre la réaction en laissant plus longtemps et en ajoutant plus de catalyseur.

*L'utilisation du synthon iodé **4b** est très efficace en terme de rendement puisque la cétone disubstituée **66** précurseur du motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane a été obtenue avec 55% de rendement en trois étapes successives.*

*Cependant, nous n'avons pu achever la synthèse du composé spiranique. Le choix du groupement benzyle a posé des problèmes pour sa déprotection. Des essais complémentaires de débenzylation devraient être malgré tout effectués.*

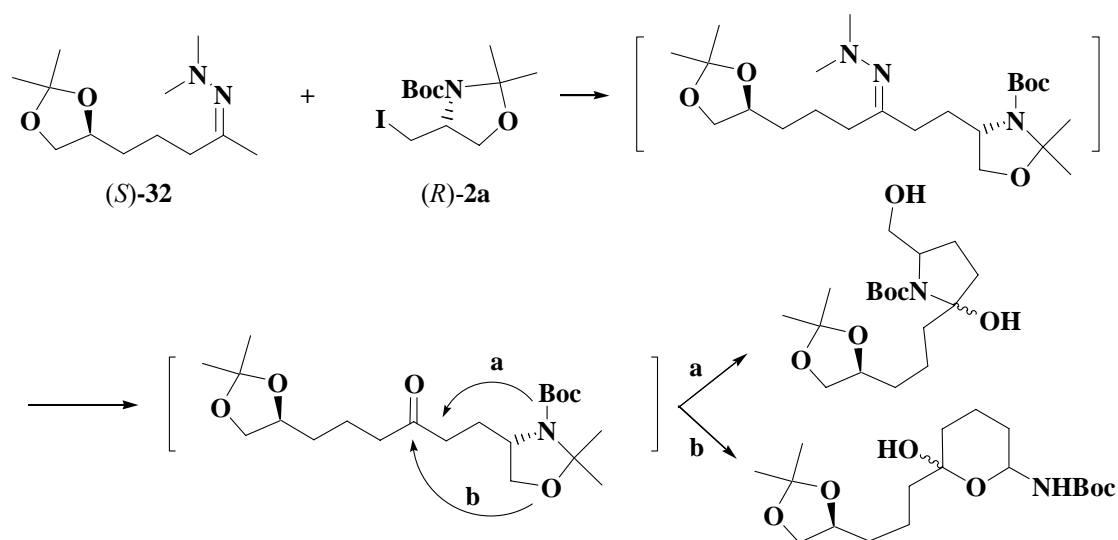
*Il serait également intéressant de reprendre le même schéma réactionnel au départ d'un synthon iodé analogue, mais dont le carbamate serait substitué par un autre groupement protecteur, allyle ou tosyle par exemple.*

#### **IV - 2 - 2 - 2 - Motif 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane**

##### *IV - 2 - 2 - 2 - 1 - Essais d'alkylation de **32** par **2a***

L'alkylation de **32** par **2a** selon les conditions optimales mises au point, conduit, sur CCM, à la formation d'un produit moins polaire qui est alors placé en solution dans le chlorure de méthylène en présence de silice aqueuse. Au bout de 2 jours, contrairement aux résultats précédents, on n'observe pas la formation de la cétone attendue. Par CCM, on détecte la formation de produits très peu polaires et d'un produit, nettement majoritaire, de polarité voisine des cétones. Sur le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du brut, on ne détecte aucun pic dans la zone des 200 ppm, caractéristique d'une cétone. Seuls sont observés les signaux de plusieurs carbones "quaternaires", de groupements Boc et acétonides. Les quelques signaux de carbones CH sont très mal résolus.

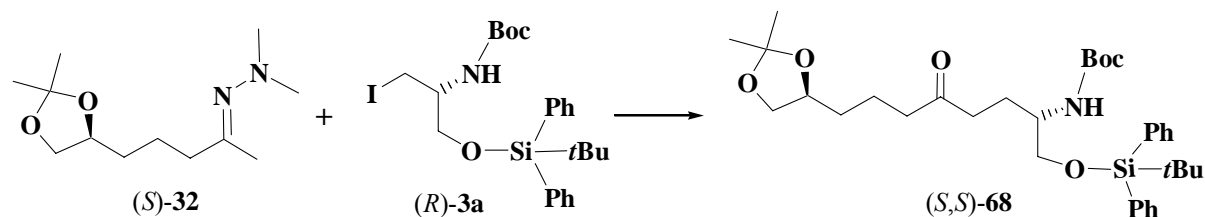
Vraisemblablement, l'oxazolidine, plus fragile, s'ouvre dans le milieu réactionnel conduisant à des mélanges de composés que nous n'avons pas pu isolés.



*Il serait intéressant de reprendre la réaction de déprotection de l'hydrazone dans des conditions acides encore plus faibles et sur des temps moins long ; ce travail sera repris ultérieurement.*

#### IV - 2 - 2 - 2 - 2 - Essais d'alkylation de 32 par 3a

L'alkylation de **32** par **3a** selon nos conditions conduit après traitement du brut par la silice aqueuse à la cétone **68** à l'état de traces. De nombreux produits de dégradation peu polaires sont observés. Des essais de variations des conditions de formation de l'anion, de modification du dérivé halogéné (remplacement de l'iode par un mésylate), ou d'ajout d'éther couronne à la réaction d'alkylation ont été effectués pour tenter d'améliorer les résultats. Le meilleur rendement obtenu reste de 8%.



Vraisemblablement, dans ce cas, la molécule iodée est beaucoup trop encombrée pour pouvoir réagir sur l'anion de **32**. **3a** doit subir dans le milieu une réaction d'autocondensation.

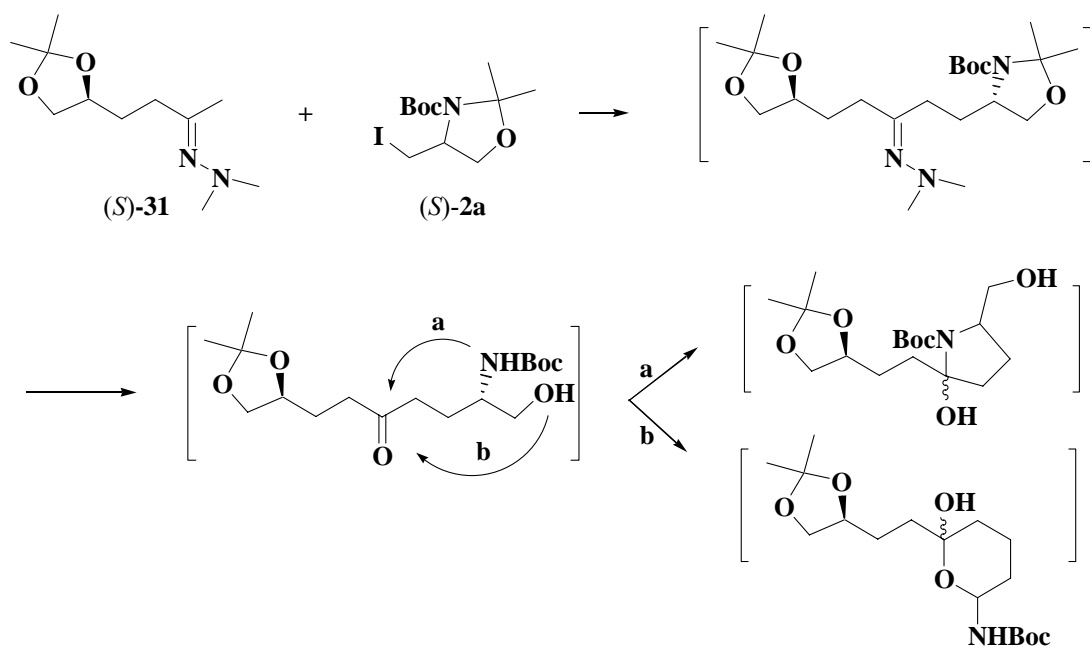
A la lumière de ces résultats, nous n'avons pas tenté l'alkylation de **32** par **4a**, encore plus encombré que **3a**.

#### IV - 2 - 2 - 3 - Motif 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane

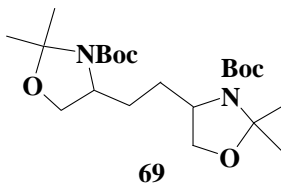
##### IV - 2 - 2 - 3 - 1 - Essais d'alkylation de **31** par **2a**

L'alkylation de **31** par **2a** en présence de DMPU fournit l'hydrazone disubstituée en quantité très faible, malgré de nombreux essais de variation des conditions expérimentales. Nous avons cependant poursuivi la synthèse et placé le brut réactionnel en solution en présence de silice aqueuse. Comme dans le cas de **32** + **2a**, nous observons la formation de plusieurs produits peu polaires, non isolables, dont l'interprétation RMN est de ce fait difficile (uniquement sur le spectre de RMN du brut, mal résolu).

*A priori*, dans les conditions de déprotection de l'hydrazone, il y a à nouveau ouverture du cycle oxazolidine qui réagit sur la cétone centrale selon deux voies possibles **a** et **b** conduisant à des hémiacétals instables.



Après chromatographie, le seul produit isolé, majoritaire, correspond au dimère **69** issu d'une autocondensation du synthon iodé **2a**. Ce résultat est confirmé par RMN  $^{13}\text{C}$  et spectrométrie de masse.



*Afin d'éviter la réaction d'autocondensation, il serait intéressant de reprendre la réaction d'alkylation de **31** à très basse température ou de travailler avec un halogénure bromé, moins réactif. Ce travail n'a pas été entrepris faute de temps.*

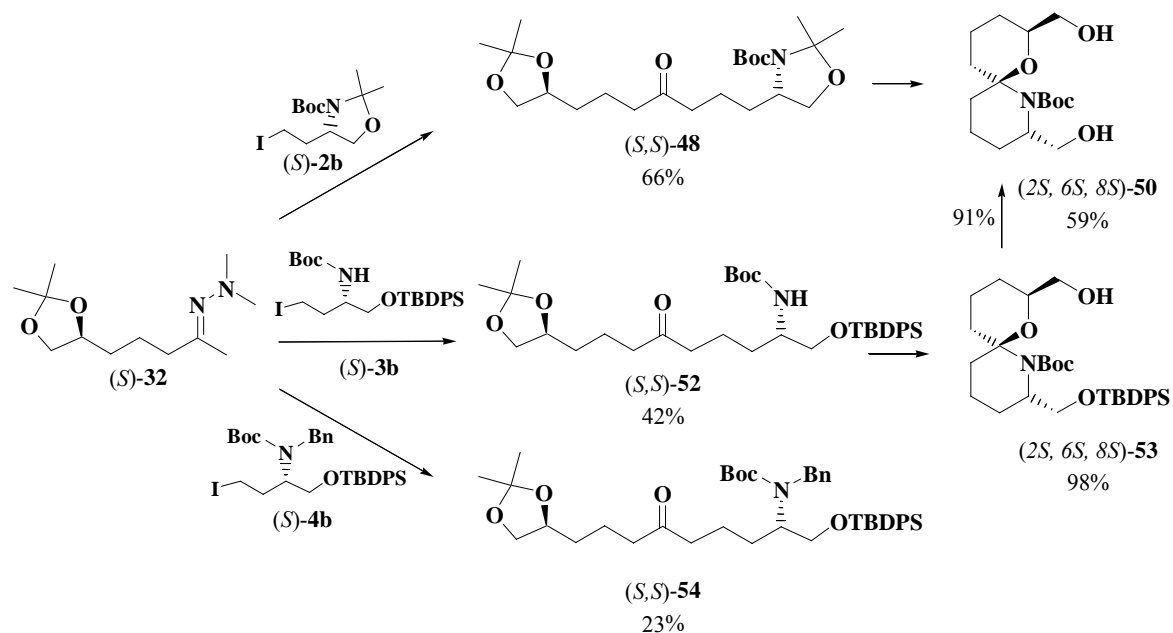
*D'après les résultats d'alkylation de **32** par **3a** en série 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane, nous n'avons pas tenté d'alkyler **31**, moins réactif que **32**, par **3a**.*

*Pour accéder à la série 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane, il serait nécessaire de préparer un nouveau synthon iodé de structure voisine de **3a**, pour lequel le groupement Boc serait remplacé par un carbamate moins volumineux, l'azote du carbamate étant substitué par un groupement protecteur susceptible d'être déprotégé dans des conditions acides fortes. Nous n'avons pas eu le temps d'étudier une nouvelle approche.*

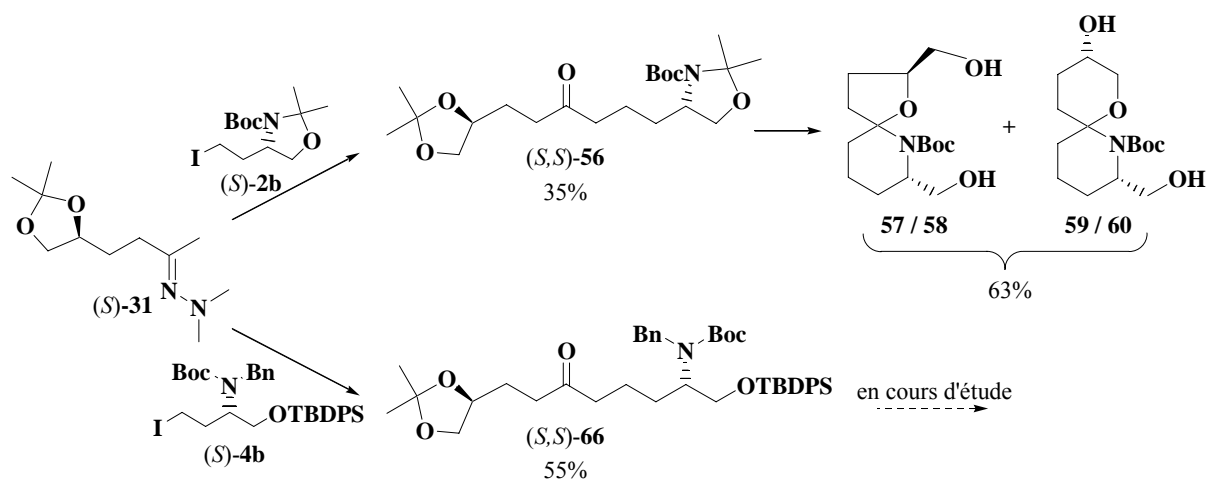
### Conclusion :

Nous reportons ci-dessous les premiers résultats que nous avons obtenus pour la synthèse de spiroaminoacétals.

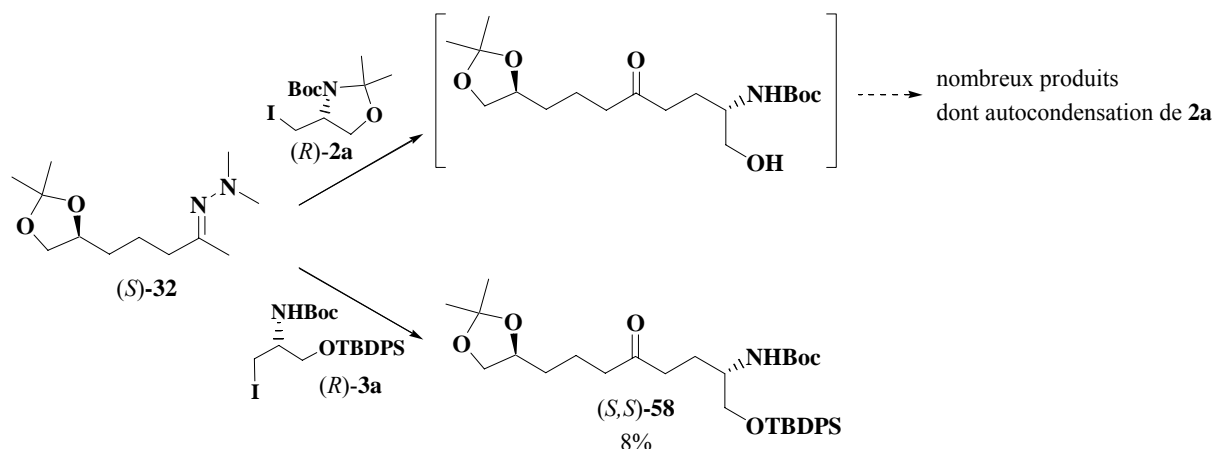
#### Série 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane



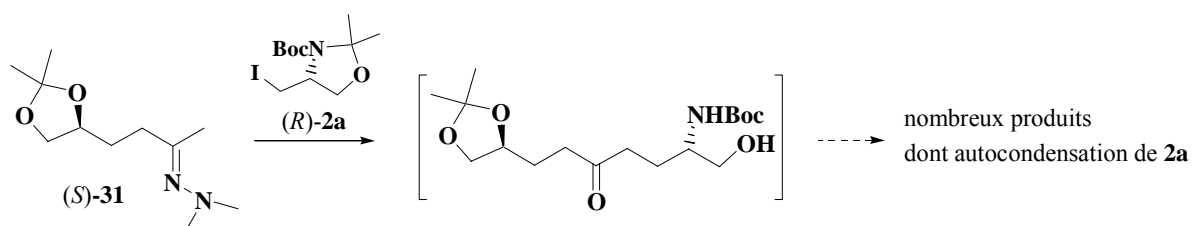
#### Série 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane



### Série 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane



### Série 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane



Ces résultats montrent l'intérêt de notre stratégie d'approche de ces substrats originaux, en effet:

\* la série 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane est très prometteuse puisque, en un nombre limité d'étapes (3 ou 4) et peu de purifications (une séparation et une filtration), nous accédons à un squelette moléculaire élaboré avec trois carbones asymétriques de configuration fixée. Il serait maintenant intéressant de substituer ces molécules et de remplacer les bras hydroxyméthyles par des groupements hydroxylamines qui seraient un point d'ancrage pour préparer des peptides originaux.

\* La série 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane a été explorée. Il reste à mettre au point la débenzylation et la cyclisation de **66**. Afin d'éviter la formation de stéréoisomères, il serait

*judicieux d'utiliser un dérivé iodé oxygéné substitué différentiellement sur les deux fonctions alcools.*

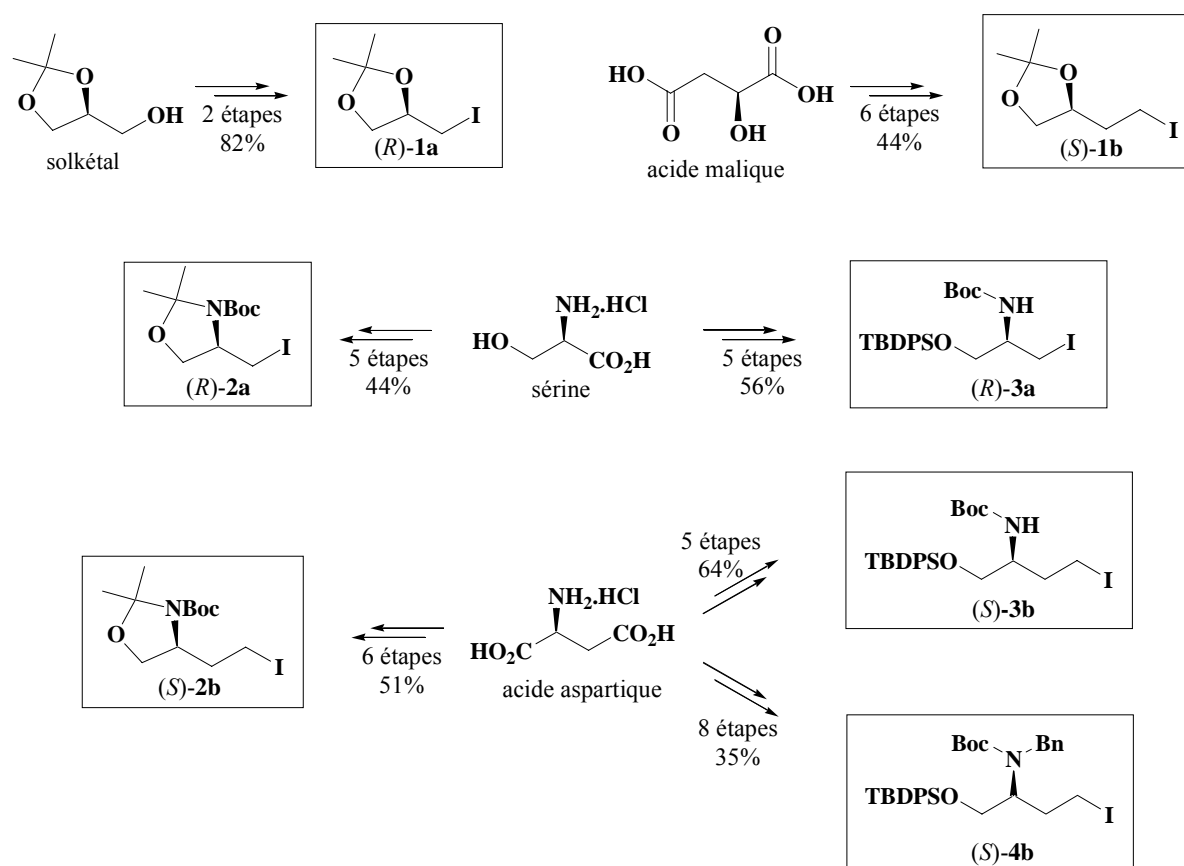
*\*La série 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane devra être reprise après simplification du précurseur iodé aminé beaucoup trop encombré. Ce travail nécessitera une étude de la protection du carbamate qui doit répondre aux critères de nos synthèses, notamment une modification de sa taille. Cette étude devrait alors être permettre la synthèse de la série 6-aza-1-oxaspiro[4.4]nonane.*

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**



Au cours de ce travail, nous avons mis au point, en série chirale, la synthèse d'un grand nombre de substrats polyfonctionnalisés, pour certains originaux, au départ d'acides aminés commerciaux. Les différents composés ont été obtenus avec de bons rendements et un nombre limité d'étapes.

Ces synthons iodés peuvent constituer en outre des outils précieux pour les chimistes organiciens de synthèse.



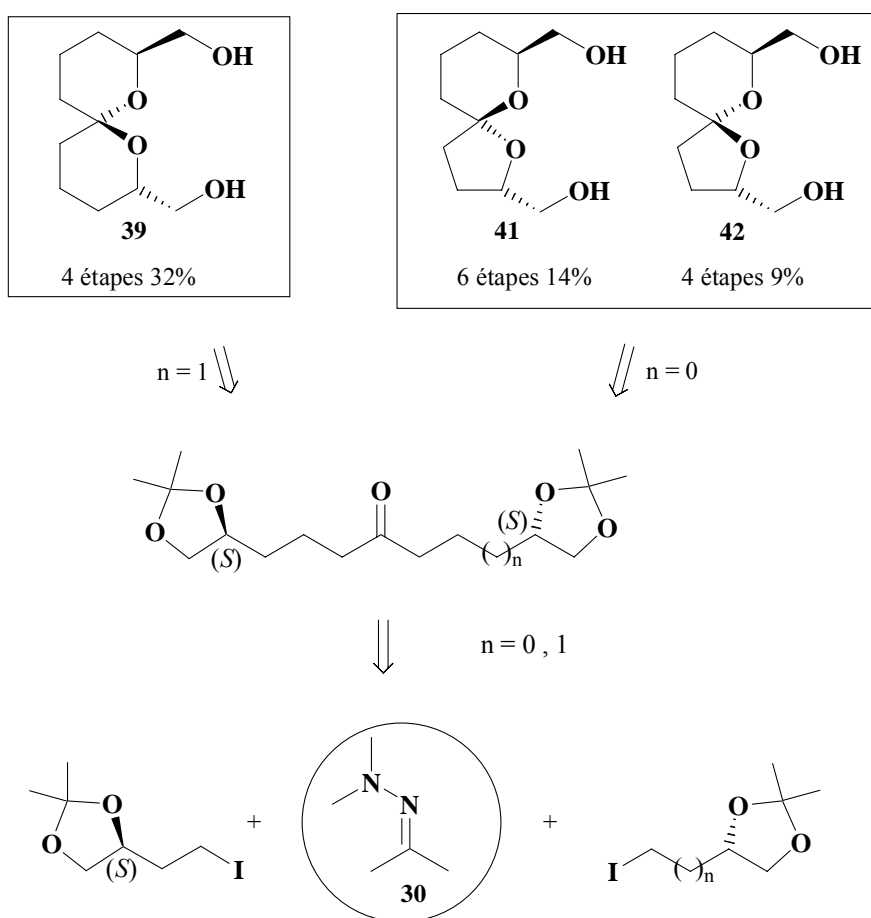
Nous avons également décrit *une nouvelle méthode d'accès énantiosélective, modulaire et rapide à des spiroacétals*.

L'étape clé est une alkylation itérative de l'acétone diméthylhydrazone **30** par les synthons précédemment préparés. Cette étape, délicate, a nécessité une mise au point très précise des meilleures conditions opératoires. Un "screening" concernant la nature de la base, la température de réaction, la nature et le mode d'addition des réactifs a été effectué.

La déprotection-spirocyclisation en catalyse acide des hydrazones polyfonctionnalisées préparées, nous a permis d'accéder efficacement aux spiroacétals :

- 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **39** en 4 étapes et 32% de rendement à partir de **1b** et d'acétone diméthylhydrazone **30**.

- 1,6-dioxaspiro[4.5]décane **41** et son épimère en C-5 **42** en respectivement 14% de rendement et 6 étapes, et 9% de rendement et 4 étapes, à partir de l'hydrazone **30** et des dérivés iodés **1a** et **1b**.

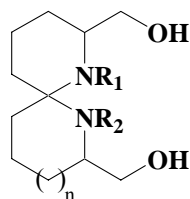


Ce travail a été publié en 2005 (*Tetrahedron Letters*, 2005, 2291, 2294).

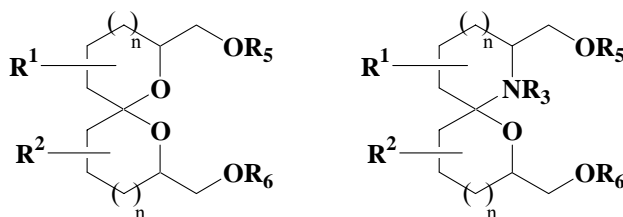


La cytotoxicité de nos composés spiraniques a été évaluée sur diverses lignées cellulaires à la ciblothèque cellulaire de l'ICSN (Gif/Yvette) et montre pour les spiroaminoacétals des résultats encourageants.

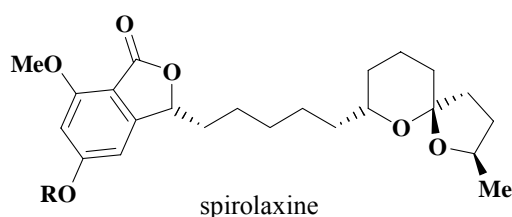
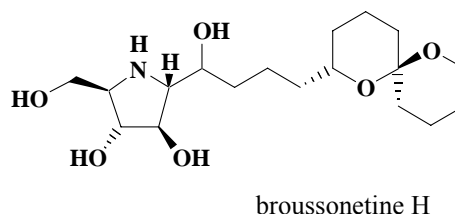
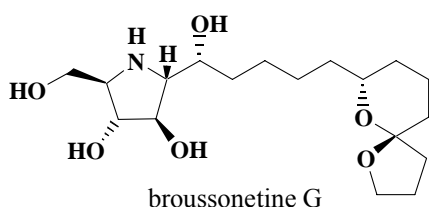
Parmi les extensions possibles de la méthodologie présentée, nous envisageons la synthèse d'un nouveau panel de composés: les spirodipipéridines ( $n = 6$ ) et spiropyrrolpipéridines ( $n = 5$ ).



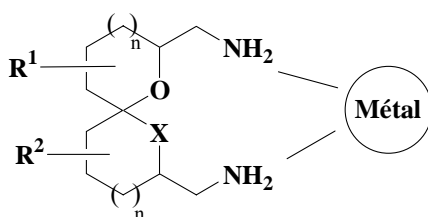
Dans le but d'obtenir de nouvelles structures à activité pharmacologique, l'ensemble de ce travail nous permettra de synthétiser des spiroacétals ou des spiroaminoacétals substitués, au départ d'analogues des précurseurs iodés, dont nous maîtrisons maintenant totalement la préparation.



Les spiroacétals synthétisés trouvent actuellement leur application dans la préparation et l'évaluation d'analogues des broussonetines G et H, puissants inhibiteurs de glycosidases, (post-doctorat en cours). La même démarche sera envisagée pour la préparation d'analogues de la spirolaxine, composé à activité antitumorale.



L'ensemble des dérivés spiraniques obtenus devrait, après transformation en dérivés diaminés, conduire à des complexants potentiels de métaux tels que le palladium, le cuivre (catalyse asymétrique) ou le platine (analogues de *cis*-platines). L'évaluation des activités antitumorales de ces complexes devrait conduire à des résultats intéressants.



## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## GENERALITES.

### A - Matériels

*Les spectres infra-rouge (IR)* ont été réalisés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 881. Les positions des bandes d'absorption caractéristiques sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

*Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)* ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER AC 400 (400,13 MHz en  $^1\text{H}$  et 100.13 MHz en  $^{13}\text{C}$ ). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au déplacement chimique du solvant pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour décrire les signaux sont :

- |                        |                  |
|------------------------|------------------|
| - s : singulet         | - q : quadruplet |
| - se : singulet élargi | - Q : quintuplet |
| - d : doublet          | - m : multiplet  |
| - t : triplet          | - M : massif     |

*Les points de fusion* (F en  $^{\circ}\text{C}$ ) ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT. Les produits ont été au préalable recristallisés dans l'acétate d'éthyle.

*Les pouvoirs rotatoires* ont été mesurés sur un polarimètre JASCO modèle DIP-370 à  $25^{\circ}\text{C}$  et à la longueur d'onde de la raie D du sodium ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ). Les produits sont en solution et la concentration c est exprimée en g pour 100 mL de solvant.

*Les spectres de masse* en IE et IC basse résolution ont été réalisés sur un spectromètre HEWLETT PACKARD 5989B.

En mode impact électronique, les échantillons à analyser sont introduits directement dans un creuset en quartz et analysés après ionisation à 70 eV.

En mode ionisation chimique, le gaz réactant utilisé est le méthane.

Les spectres de masse en ESI haute résolution sont effectués sur QTOF micromass. Les échantillons sont ionisés avec une tension de cône à 3000 V. La masse exacte est réalisée avec une référence interne: la leucine encéphaline.

*La modélisation moléculaire* a été réalisée sur une station Silicon Graphics Indigo. Dans un premier temps, les analyses conformationnelles ont été effectuées par échantillonnage de Monte-Carlo<sup>102</sup> à l'aide du logiciel Macromodel 7.0<sup>103</sup> en utilisant le champ de force MM3.<sup>104</sup> Les structures engendrées ont ensuite été optimisées par méthode quantique AM1<sup>105</sup> à l'aide du logiciel AMPAC 7.0<sup>106</sup>.

## **B – Méthodes**

*Les chromatographies sur couches minces (CCM)* ont été effectuées sur plaque de silice Merck 60 F<sub>254</sub>.

*La séparation des produits a été effectuée par chromatographie sur colonne* de gel de silice Merk 0,063-0,200 nm en mode normale ou Merk 0,040-0,063 nm dans les conditions éclair.

*Les pièces de verrerie* sont séchées à l'étuve à 80 °C au moins une nuit avant utilisation.

*Les solvants et réactifs* sont rendus anhydres par distillation sous azote et sur hydrure de calcium dans le cas des amines, du DMPU, sur potassium pour le tétrahydrofurane, sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour le dichlorométhane, sur sodium dans le cas de l'éther.

*Les révélateurs* utilisés pour suivre les réactions sont l'acide phosphomolybdique et la ninhydrine.

---

<sup>102</sup> G Chang., W.C. Guida, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4379 - 4386.

<sup>103</sup> Macromodel 7.0, Schrodinger Inc., 1500 SW First Ave. Suite 1180, Portland, OR 97201, USA.

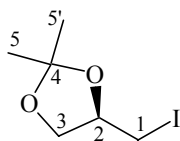
<sup>104</sup> N.L Allinger., Y.H Yuh., J.H Lii., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8551 - **8566**

<sup>105</sup> M.J.S Dewar, E.G Zebicsh., E.F Healy., J.P Stewart., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902 - 3909.

<sup>106</sup> Ampac7-0, © 2000 Semichem, 7128 Summit, Shawnee, KS 66216, USA.



**(+)-(4*R*)-2,2-Diméthyl-4-(iodométhyl)-1,3-dioxolane 1a**



A une solution de 2.70 g (9.4 mmoles) de (*S*)-**5** dans 150 mL d'acétone, sont ajoutés 28.2 g (188.0 mmoles, 20 éq.) d'iodure de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 20 heures. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut réactionnel est repris par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium à 10%, par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et distillation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 9 : 1) pour conduire à 1.98 g (8.2 mmoles) de (+)-(4*R*)-2,2-diméthyl-4-(iodométhyl)-[1,3]-dioxolane **1a**.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>2</sub>, M = 242.1

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 87 %

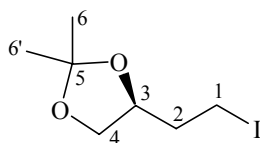
**R<sub>f</sub>** = 0.62 (cyclohexane / AcOEt 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 35.5 (c 6.05, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.28 (dq, J<sub>21'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = J<sub>23'</sub> = 5.5 Hz, 1H, H2), 4.14 (dd, J<sub>33'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 1H, H3), 3.79 (dd, J<sub>33'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>3'2</sub> = 5.5 Hz, 1H, H3'), 3.25 (dd, J<sub>11'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 5.0 Hz, 1H, H1), 3.14 (dd, J<sub>11'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>1'2</sub> = 8.5 Hz, 1H, H1'), 1.46 (s, 3H, H5), 1.35 (s, 3H, H5').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 110.3 (C4), 75.5 (C2), 69.5 (C3), 27.0 (C5), 25.5 (C5'), 6.6 (C1).

**(-)-(4*S*)-2,2-Diméthyl-4-(2-iodoéthyl)-1,3-dioxolane 1b**



A une solution de 5.54 g (24.7 mmoles) de (*S*)-**10** dans 350 mL d'acétone, on ajoute 18.50 g (123.5 mmoles, 5.0 éq.) d'iodure de sodium. La solution est portée à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif et le résidu est extrait par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium à 10%, par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, filtration et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 19 : 1) pour fournir 5.68 g (22.2 mmol) de (-)-(4*S*)-2,2-diméthyl-4-(2-iodoéthyl)-1,3-dioxolane **1b**.

$C_7H_{13}IO_2$ ,  $M = 256.1$

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 90 %

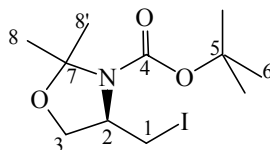
**R<sub>f</sub>** = 0.64 (cyclohexane / AcOEt 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 23.8 (c 2.10, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.18 (dtd,  $J_{32} = 7.5$  Hz,  $J_{34} = J_{34'} = 6.0$  Hz,  $J_{32'} = 4.5$  Hz, 1H, H3), 4.08 (dd,  $J_{44'} = 8.0$  Hz,  $J_{43} = 6.0$  Hz, 1H, H4), 3.57 (dd,  $J_{44'} = 8.0$  Hz,  $J_{4'3} = 6.0$  Hz, 1H, H4'), 3.27 (ddd,  $J_{11'} = 10.0$  Hz,  $J_{12'} = 8.0$  Hz,  $J_{12} = 5.5$  Hz, 1H, H1), 3.22 (dt,  $J_{1'1} = 10.0$  Hz,  $J_{1'2} = J_{1'2'} = 7.5$  Hz, 1H, H1'), 2.10 (dtd,  $J_{22'} = 14.0$  Hz,  $J_{21'} = J_{23} = 7.5$  Hz,  $J_{21} = 5.5$  Hz, 1H, H2), 2.03 (dtd,  $J_{2'2} = 14.0$  Hz,  $J_{2'1} = J_{2'1'} = 8.0$  Hz,  $J_{2'3} = 4.5$  Hz, 1H, H2'), 1.41 (s, 3H, H6), 1.35 (s, 3H, H6').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 109.1 (C5), 75.6 (C3), 68.6 (C4), 37.8 (C2), 26.9 (C6), 25.5 (C6'), 1.2 (C1).

**(-)-[(4*R*)-2,2-Diméthyl-4-(iodométhyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle 2a**



A une solution de 1.05 g (4.5 mmoles) de (*S*)-**14** dans 50 mL de toluène, à 20°C, on ajoute successivement 0.89 g (13.1 mmoles, 2.9 éq.) d'imidazole, 3.56 g (14.0 mmoles, 3.1 éq.) de diiode et 3.56 g (13.5 mmoles, 3.0 éq.) de triphénylphosphine. Le milieu réactionnel est agité 2 jours à 20 °C. Après filtration et rinçage par de l'éther et du pentane, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans du pentane avant d'être lavé par une solution de thiosulfate de sodium à 10 % puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 9 : 1) pour conduire à 1.12 g (3.3 mmoles) de (-)-[(4*R*)-2,2-diméthyl-4-(iodométhyl)-1,3-oxazolidin-3-yl] carboxylate de *tert*-butyle **2a**.

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>3</sub>, M = 341.2

**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : 74 %

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (cyclohexane / AcOEt 9/1)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 5.5 (c 1.86, CHCl<sub>3</sub>)

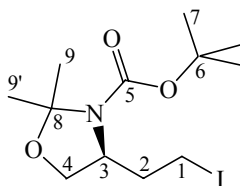
**IR** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1698 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b : 4.18 (m, 1H, H<sub>2</sub>, a), 4.08 (m, 1H, H<sub>2</sub>, b), 3.99 (M, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>, a, b), 3.50 (dd, J<sub>11'</sub> = 9.5 Hz, J<sub>12</sub> = 2.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>, b), 3.36 (de, J<sub>11'</sub> = 9.0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>, a), 3.14 (t, J<sub>1'1</sub> = J<sub>1'2</sub> = 9.0 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>, a), 3.12 (t, J<sub>1'1</sub> = J<sub>1'2</sub> = 9.5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>, b), 1.61 (s, 3H, H<sub>8</sub>, b), 1.56 (s, 3H, H<sub>8</sub>, a), 1.47 (s, 9H, H<sub>6</sub>, a), 1.46 (s, 9H, H<sub>6</sub>, b), 1.46 (s, 3H, H<sub>8'</sub>, a), 1.43 (s, 3H, H<sub>8'</sub>, b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b : 152.0 (C<sub>4</sub>, a), 151.3 (C<sub>4</sub>, b), 94.8 (C<sub>7</sub>, b), 94.3 (C<sub>7</sub>, a), 80.6 (C<sub>5</sub>, a), 80.3 (C<sub>5</sub>, b), 67.2 (C<sub>3</sub>, a, b), 59.0 (C<sub>2</sub>, b), 58.9 (C<sub>2</sub>, a), 28.4 (C<sub>6</sub>, b), 28.3 (C<sub>6</sub>, a), 27.8 (C<sub>8</sub>, a), 27.1 (C<sub>8</sub>, b), 24.3 (C<sub>8'</sub>, a), 23.0 (C<sub>8'</sub>, b), 6.8 (C<sub>1</sub>, b), 6.7 (C<sub>1</sub>, a).

**SMHR** (ESI): masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 364.0386 ; observée : 364.0385.

**(+)-[(4S)-4-(2-Iodoéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle 2b**



A une solution de 500 mg (2.04 mmoles) de (*S*)-**22** dans 20 mL de toluène, à 20°C, on ajoute successivement 403 mg (5.91 mmoles, 2.9 éq.) d'imidazole, 1.61 g (6.32 mmoles, 3.1 éq.) de diiode et 1.60 g (6.11 mmoles, 3.0 éq.) de triphénylphosphine. Le milieu réactionnel est agité 2 jours à 20 °C. Après filtration et rinçage par de l'éther et du pentane, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 20 mL de pentane avant d'être lavé par une solution de thiosulfate de sodium à 10 % puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 9 : 1) pour conduire à 595 mg (1.68 mmoles) de (+)-[(4*S*)-4-(2-iodoéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle **2b**.

$C_{12}H_{22}INO_3$ ,  $M = 355.2$

**Aspect** : cristaux jaunes

**Rdt** : 82 %

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (cyclohexane / AcOEt 7/3)

**PF** = 45°C

$[\alpha]_D^{25} = +17.8$  (c 0.1,  $CHCl_3$ )

**IR** (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 1698 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $C_6D_6$ , 70°C)  $\delta$  (ppm) : 3.69 (m, 1H, H3), 3.52 (ddt,  $J_{44'} = 9.0$  Hz,  $J_{43} = 6.0$  Hz,  $J_{42} = J_{42'} = 1.0$  Hz, 1H, H4), 3.29 (dt,  $J_{4'4} = 9.0$  Hz,  $J_{4'3} = J_{4'2} = 1.5$  Hz, 1H, H4'), 2.86 (td,  $J_{11'} = J_{12} = 9.0$  Hz,  $J_{12'} = 5.5$  Hz, 1H, H1), 2.74 (dt,  $J_{1'1} = 9.0$  Hz,  $J_{1'2} = J_{1'2'} = 8.0$  Hz, 1H, H1'), 2.15 (m, 1H, H2), 1.85 (dtd,  $J_{2'2} = 14.0$  Hz,  $J_{2'1'} = J_{2'3} = 8.0$  Hz,  $J_{2'1} = 6.0$  Hz, 1H, H2'), 1.55 (s, 3H, H9), 1.43 (s, 3H, H9'), 1.39 (s, 9H, H7).

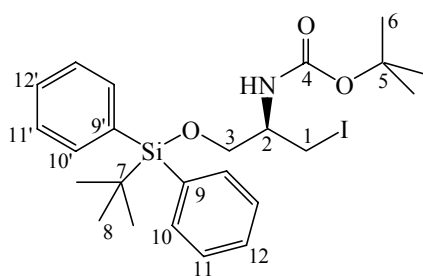
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b: 152.1 (C5, a), 151.5 (C5, b), 93.7 (C8, b), 93.2 (C8, a), 80.2 (C6, a), 79.9 (C6, b), 66.2 (C4, a, b), 58.2 (C3, a), 57.7 (C3, b), 37.6

(C2, a), 36.9 (C2, b), 28.5 (C7, b), 28.3 (C7, a), 27.5 (C9, a), 26.6 (C9, b), 24.2 (C9', a), 23.0 (C9', b), 0.9 (C1, b), 0.6 (C1, a).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 70°C)  $\delta$  (ppm): 150.9 (C5), 94.0 (C8), 79.7 (C6), 66.7 (C4), 58.6 (C3), 38.2 (C2), 28.6 (C7), 27.3 (C9), 24.0 (C9'), 0.3 (C1).

**SM (ESI)**  $m/z$  (%): 378 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 100), 338 (34), 33 (21).

**(+)-{(1*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-2-iodoéthyl}carbamate de *tert*-butyle **3a****



A une solution de 1.28 g (2.98 mmoles) de (*S*)-**21** dans 35 mL de toluène, à 20°C, sont ajoutés successivement 0.59 g (8.65 mmoles, 2.9 éq.) d'imidazole, 2.35 g (9.24 mmoles, 3.1 éq.) de diiode et 2.34 g (8.94 mmoles, 3.0 éq.) de triphénylphosphine. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à 20°C. Après filtration et rinçage par de l'éther et du pentane, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris dans 30 mL de pentane avant d'être lavé par une solution de thiosulfate de sodium à 10 % puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée, concentrée. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 9 : 1) fournit 1.23 g (2.28 mmoles) de (+)-{(1*R*)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-2-iodoéthyl}carbamate de *tert*-butyle **3a**.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{INO}_3\text{Si}$ ,  $M = 539.5$

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 77 %

**$R_f$**  = 0.71 (cyclohexane / AcOEt 4/1)

**$[\alpha]_D^{25}$**  = + 8.79 (c 7.3,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3431 (NH), 1717 (NCOO)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H, H10, H10'), 7.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H12, H12'), 7.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H, H11, H11'), 4.81 (d,  $J_{\text{NH-2}} = 8.0$  Hz, 1H, NH),

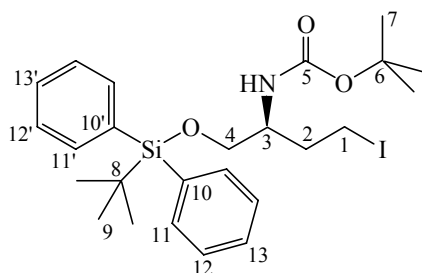
3.84 (dd,  $J_{33'} = 10.0$  Hz,  $J_{32} = 3.0$  Hz, 1H, H3), 3.70 (m, 1H, H2), 3.62 (dd,  $J_{3'3} = 10.0$  Hz,  $J_{32} = 5.5$  Hz, 1H, H3'), 3.49 (dd,  $J_{11'} = 15.5$  Hz,  $J_{12} = 7.0$  Hz, 1H, H1), 3.43 (dd,  $J_{1'1} = 15.5$  Hz,  $J_{1'2} = 9.0$  Hz, 1H, H1'), 1.45 (s, 9H, H6), 1.08 (s, 9H, H8).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 154.9 (C4), 135.6 (C10, C10'), 132.9 (C9), 132.8 (C9'), 129.9 (C12, C12'), 127.8 (C11, C11'), 79.8 (C5), 64.5 (C3), 51.8 (C2), 28.3 (C6), 26.8 (C8), 19.3 (C7), 8.7 (C1).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%): 563 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+ + 1$ , 13), 562 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 48), 406 (100), 362 (84), 234 (38).

**SMHR** (ESI): masse exacte calculée pour  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 562.1250 ; observée : 562.1241.

### **(-)-{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-iodopropyl}carbamate de *tert*-butyle **3b****



A une solution de 2.00 g (4.50 mmoles) de (*S*)-**23** dans 50 mL de toluène, à 20°C, sont ajoutés successivement 890 mg (13 mmoles, 2.9 équ.) d'imidazole, 3.54 g (13.9 mmoles, 3.1 équ.) de diiode et 3.54 g (13.5 mmoles, 3.0 équ.) de triphénylphosphine. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à 20°C. Après filtration et rinçage par du pentane et de l'éther, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris dans 30 mL de pentane avant d'être lavé par une solution de thiosulfate de sodium à 10 % puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée, concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 9 : 1) pour conduire à 2.29 g (4.14 mmoles) de (-)-{(1S)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-iodopropyl}carbamate de *tert*-butyle **3b**.

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{INO}_3\text{Si}$ ,  $M = 553.5$

**Aspect** : cristaux légèrement jaunes

**Rdt** : 92 %

**$R_f$**  = 0.44 (cyclohexane / AcOEt 9/1)

$[\alpha]_D^{25} = -16.9$  (c 2.4,  $\text{CHCl}_3$ )

$\text{PF} = 57^\circ\text{C}$

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3440 (NH), 1707 (NCOO)

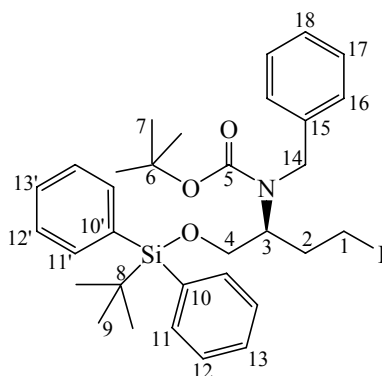
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.63 (m, 4H, H11, H11'), 7.42 (M, 6H, H12, H12', H13, H13'), 4.71 (d,  $J_{\text{NH-3}} = 8.5$  Hz, 1H, NH), 3.73 (m, 1H, H3), 3.69 (dd,  $J_{44'} = 10.0$  Hz,  $J_{43} = 2.5$  Hz, 1H, H4), 3.60 (de,  $J_{4'4} = 10.0$  Hz, 1H, H4'), 3.13 (m, 2H, H1), 2.10 (q,  $J_{21} = J_{23} = 6.5$  Hz, 2H, H2), 1.45 (s, 9H, H7), 1.07 (s, 9H, H9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 155.5 (C5), 135.5 (C11, C11'), 133.0 (C10), 133.0 (C10'), 129.9 (C13, C13'), 127.8 (C12, C12'), 79.4 (C6), 65.2 (C4), 52.8 (C3), 36.7 (C2), 28.4 (C7), 26.9 (C9), 19.3 (C8), 1.5 (C1).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 592 ( $[\text{M} + \text{K}]^+$ , 100), 576 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 92), 454 (M - Boc, 26).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 576.1407 ; observée : 576.1421.

**(-)-Benzyl-[(1S)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-iodopropyl] carbamate de *tert*-butyle 4b**



A une solution de 885 mg (1.66 mmoles) de (*S*)-**29** dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $0^\circ\text{C}$ , sont ajoutés successivement 348  $\mu\text{L}$  (2.48 mmoles, 1.5 éq.) de triéthylamine, 40 mg (0.33 mmoles, 0.2 éq.) de 4-diméthylaminopyridine et 260  $\mu\text{L}$  (3.32 mmoles, 2.0 éq.) de chlorure de mésyle. Le milieu réactionnel est agité 20 min à  $0^\circ\text{C}$  avant d'être dilué par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient le mésylate correspondant qui est utilisé brut dans l'étape suivante.

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (cyclohexane / AcOEt, 7/3)

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 156.1 (C5), 139.4 (C15), 135.5 (C11, C11'), 133.0 (C10, C10'), 129.7 (C13, C13'), 128.4 (C17), 127.7 (C12, C12', C16), 127.0 (C18), 80.0 (C6), 67.9 et 67.3 (C4), 64.9 et 64.5 (C1), 55.2 et 52.4 (C3), 49.3 (C14), 37.1 (MeSO<sub>2</sub>), 28.9 et 25.5 (C2), 28.3 (C7), 26.7 (C9), 19.1 (C8).

A une solution du mésylate de **29** brut dans 25 mL d'acétone, on ajoute sous atmosphère d'argon 4.97 g (33.2 mmoles, 20.0 éq.) d'iodure de sodium. Le mélange résultant est agité 12 heures à 20°C. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est extrait par de l'éther. La phase organique est lavée deux fois par une solution de thiosulfate de sodium à 10%, puis deux fois par de l'eau et deux fois par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et filtration, le solvant est éliminé puis le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther-, 9 : 1) pour conduire à 755 mg (1.18 mmoles) de (-)-benzyl-{(1*S*)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-iodopropyl}carbamate de *tert*-butyle **4b**.

C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>INO<sub>3</sub>Si, M = 643.7

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 71%

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (cyclohexane / AcOEt, 95/5)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 14.4 (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 1694 (NCOO)

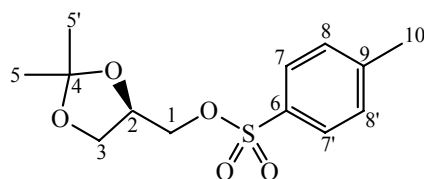
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): spectre mal résolu par la présence de 2 rotamères a et b : 7.60-7.21 (M, 15H, H11, H11', H12, H12', H13, H13', H16, H17, H18, a, b), 4.47 (m, 2H, H14, a), 4.41 (m, 2H, H14, b), 4.07 (m, 1H, H3, a), 3.90 (m, 1H, H3, b), 3.71 (m, 2H, H4, b), 3.60 (m, 2H, H4, a), 2.96 (m, 2H, H1, a), 2.82 (m, 2H, H1, b), 2.14 (m, 2H, H2, b), 2.03 (m, 2H, H2, a), 1.44 (s, 9H, H7, a), 1.39 (s, 9H, H7, b), 1.03 (s, 9H, H9, a, b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 156.0 (C5, a), 155.4 (C5, b), 139.4 (C15, b), 139.0 (C15, a), 135.4 (C11, C11', a, b), 133.0 (C10, a, b), 129.6 (C13, C13', a, b), 128.3 (C17, a, b), 127.6 (C12, C12', C16, a, b), 127.0 (C18), 80.1 (C6, a), 79.7 (C6, b), 64.5 (C4, a), 64.1 (C4, b), 59.3 (C3, a, b), 49.6 (C14, a, b), 34.4 (C2, a), 34.1 (C2, b), 28.3 (C7, a, b), 26.7 (C9, a, b), 19.0 (C8, a, b), 2.4 (C1, a, b).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 666.1876 ; observée : 666.1845.



**(4*R*)-2,2-Diméthyl-4-[(4-méthylphényl)sulfonyloxyméthyl]-1,3-dioxolane 5**



A une solution de 4.28 g (32.4 mmol) de (+)-(*S*)-solkétal dans 80 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés, à 0°C, 40 mg (0.32 mmol, 0.01 éq.) de diméthylaminopyridine puis 10.5 mL (74.5 mmol, 2.3 éq.) de triéthylamine. Après 15 min. d'agitation, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 7.42 g (38.9 mmol, 1.2 éq.) de chlorure de tosyloxy dans 10 mL de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu 24 heures à 0°C avant d'être filtré. Le filtrat est alors lavé par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif (sans chauffage). Le résidu est repris dans l'éther sec et la solution résultante est filtrée sur célite. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 8.75 g (30.6 mmol) de (4*R*)-2,2-diméthyl-4-[(4-méthylphényl)sulfonyloxyméthyl]-[1,3]dioxolane **5**, utilisé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S, M = 286.3

**Aspect** : liquide jaune

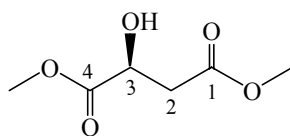
**Rdt** : 94 %

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (cyclohexane / AcOEt 3/2)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H7, H7'), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H8, H8'), 4.26 (tt, J<sub>21'</sub> = J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, J<sub>21</sub> = J<sub>23'</sub> = 5.5 Hz, 1H, H2), 4.02 (dd, J<sub>33'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 1H, H3), 4.00 (dd, J<sub>11'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 5.5 Hz, 1H, H1), 3.95 (dd, J<sub>11'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>1'2</sub> = 6.0 Hz, 1H, H1'), 3.74 (dd, J<sub>33'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>3'2</sub> = 5.5 Hz, 1H, H3'), 2.43 (s, 3H, H10), 1.32 (s, 3H, H5), 1.29 (s, 3H, H5').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 145.0 (C6), 132.6 (C9), 129.9 (C7), 127.9 (C8), 110.0 (C4), 72.8 (C2), 69.4 (C3), 66.1 (C1), 26.6 (C5), 25.1 (C5'), 21.6 (C10).

### **(-)-(2*S*)-2-Hydroxybutanedioate de diméthyle 6**



A une solution de 15.00 g (112 mmoles) d'acide (*L*)-malique dans 90 mL de méthanol anhydre à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte, au moyen d'une seringue, 1.6 mL (22 mmoles, 0.2 éq.) de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à 20°C. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 13.98 g (86 mmoles) de (-)-(2*S*)-2-hydroxybutanedioate de diméthyle **6**.

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, M = 162.1

**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : 77 %

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (AcOEt / cyclohexane 7/3)

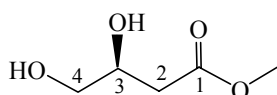
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 10.0 (c 0.16, CH<sub>3</sub>OH)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3480 (OH), 1735 (COO).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.46 (dd, J<sub>32'</sub> = 6.5 Hz, J<sub>32</sub> = 4.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.42 (se, 1H, OH), 2.81 (dd, J<sub>22'</sub> = 16.5 Hz, J<sub>23</sub> = 4.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.74 (dd, J<sub>22</sub> = 16.5 Hz, J<sub>23</sub> = 6.5 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 173.7 (C<sub>4</sub>), 171.0 (C<sub>1</sub>), 67.2 (C<sub>3</sub>), 52.7 (OMe), 52.0 (OMe), 38.4 (C<sub>2</sub>).

### **(-)-(3*S*)-3,4-Dihydroxybutanoate de méthyle 7**



A une solution de 13.98 g (86 mmoles) de (*S*)-**6** dans 180 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 8.3 mL (86 mmoles, 1.0 éq.) de complexe de borane diméthylsulfure. Le mélange est

agité pendant 30 minutes à 20°C, puis 163 mg (4.3 mmoles, 0.05 éq.) de borohydrure de sodium sont ajoutés. Après agitation pendant 30 minutes, on ajoute alors, au moyen d'une seringue, 62 mL de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à nouveau 30 minutes puis on évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt / cyclohexane, 9 : 1 → AcOEt / MeOH, 19 : 1) pour conduire à 9.15 g (68 mmoles) de (-)-(3*S*)-3,4-dihydroxybutanoate de méthyle **7**.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>, M = 134.1

**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : 79 %

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (AcOEt)

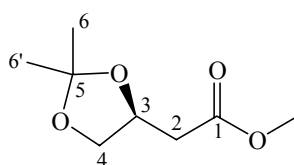
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 27.7 (c 0.93, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3400 (OH), 1730 (COO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.08 (se, 1H, OH), 4.00 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.62-3.46 (M, 3H, H<sub>4</sub> + OH), 2.49 (dd, J<sub>22'</sub> = 16.5 Hz, J<sub>23</sub> = 9.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 2.45 (dd, J<sub>22</sub> = 16.5 Hz, J<sub>23</sub> = 3.5 Hz, 1H, H<sub>2'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172.5 (C1), 68.5 (C3), 65.5 (C4), 51.6 (OMe), 37.6 (C2).

### (+)-[(4*S*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]éthanoate de méthyle **8**



A une solution de 4.65 g (34.7 mmoles) de (*S*)-**7** dans 25 mL de dichlorométhane anhydre, à 0°C, on ajoute 27 mg (0.14 mmoles, 0.004 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique, puis goutte à goutte, au moyen d'une seringue, 18.5 mL (149 mmoles, 4.3 éq.) de 2,2-diméthoxypropane. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures à 20°C avant d'être neutralisé par ajout de 50 mL d'une solution semi-saturée de bicarbonate de sodium et extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane /

AcOEt 4 : 1) pour conduire à 5.05 g (29.0 mmoles) de (+)-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]éthanoate de méthyle **8**.

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, M = 174.2

**Aspect** : liquide jaunâtre

**Rdt** : 83 %

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt / cyclohexane 1/1)

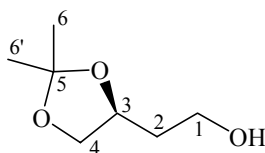
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 22.1 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1740 (COO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.45 (Q, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 6.5 Hz, 1H, H3), 4.13 (dd, J<sub>44'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, 1H, H4), 3.62 (dd, J<sub>44'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>4'3</sub> = 6.5 Hz, 1H, H4'), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.69 (dd, J<sub>22'</sub> = 16.0 Hz, J<sub>23</sub> = 6.5 Hz, 1H, H2), 2.50 (dd, J<sub>22'</sub> = 16.0 Hz, J<sub>2'3</sub> = 7.0 Hz, 1H, H2'), 1.39 (s, 3H, H6), 1.33 (s, 3H, H6').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 171.0 (C1), 109.2 (C5), 72.0 (C3), 69.1 (C4), 51.8 (OMe), 38.7 (C2), 26.8 (C6), 25.5 (C6').

### (+)-(4*S*)-2,2-Diméthyl-4-(2-hydroxyéthyl)-1,3-dioxolane **9**



A une solution de 2.00 g (11.5 mmoles) de (*S*)-**8** dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, sous argon, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 6.8 mL (6.8 mmoles, 0.6 éq.) d'une solution 1M d'hydruure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C, avant d'être hydrolysé, à 0°C, par des ajouts successifs de 0.3 mL d'eau, 0.3 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% puis de 1 mL d'eau. La solution résiduelle est alors séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.68 g (11.5 mmoles) de (+)-(4*S*)-2,2-diméthyl-4-(2-hydroxyéthyl)-1,3-dioxolane **9**.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, M = 146.2

**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : quantitatif

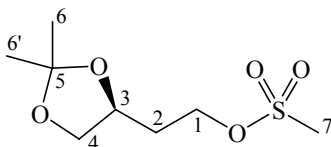
**R<sub>f</sub>** = 0.37 (AcOEt / cyclohexane 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 1.8 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.27 (q, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 6.5 Hz, 1H, H3), 4.09 (dd, J<sub>44'</sub> = 8.0 Hz, J<sub>43</sub> = 6.5 Hz, 1H, H4), 3.80 (q, J<sub>12</sub> = J<sub>1-OH</sub> = 6.0 Hz, 2H, H1), 3.59 (dd, J<sub>44'</sub> = 8.0 Hz, J<sub>4'3</sub> = 7.0 Hz, 1H, H4'), 2.20 (t, J<sub>OH-1</sub> = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.82 (q, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, 2H, H2), 1.42 (s, 3H, H6), 1.36 (s, 3H, H6').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 108.9 (C5), 74.6 (C3), 69.4 (C4), 60.4 (C1), 35.8 (C2), 26.8 (C6), 25.6 (C6').

### **(-)-(4*S*)-2,2-Diméthyl-4-(2-méthylsulfonyloxyéthyl)-1,3-dioxolane 10**



A une solution de 3.76 g (25.7 mmoles) de (*S*)-**4** dans 15 mL de dichlorométhane anhydre, à 0°C, on ajoute, au moyen d'une seringue, 4.0 mL (28.3 mmoles, 1.1 équ.) de triéthylamine puis, goutte à goutte, une solution de 2.1 mL (27.0 mmoles, 1.05 équ.) de chlorure de mésyle dans 1 mL de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 12 heures à 20°C. La réaction est arrêtée par ajout d'eau et diluée par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 5.54 g (24.7 mmoles) de (-)-(4*S*)-2,2-diméthyl-4-(2-méthylsulfonyloxyéthyl)-1,3-dioxolane **10**, utilisé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S, M = 224.3

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 96%

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt / cyclohexane 7/3)

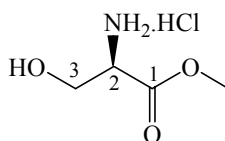
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 23.9 (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.39 (ddd, J<sub>11'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 6.5 Hz, J<sub>12'</sub> = 5.5 Hz, 1H, H1), 4.35 (ddd, J<sub>11'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>1'2</sub> = 8.0 Hz, J<sub>1'2'</sub> = 5.5 Hz, 1H, H1'), 4.22 (dtd, J<sub>32'</sub> = 8.5

Hz,  $J_{34} = J_{34'} = 6.0$  Hz,  $J_{32} = 4.5$  Hz, 1H, H3), 4.10 (dd,  $J_{44'} = 8.5$  Hz,  $J_{43} = 6.0$  Hz, 1H, H4), 3.60 (dd,  $J_{44'} = 8.5$  Hz,  $J_{4'3} = 6.0$  Hz, 1H, H4'), 3.02 (s, 3H, H7), 2.03 (dddd,  $J_{22'} = 14.0$  Hz,  $J_{21'} = 8.0$  Hz,  $J_{21} = 6.5$  Hz,  $J_{23} = 4.5$  Hz, 1H, H2), 1.95 (ddt,  $J_{2'2} = 14.0$  Hz,  $J_{2'3} = 8.5$  Hz,  $J_{2'1} = J_{2'1'} = 5.5$  Hz, 1H, H2'), 1.41 (s, 3H, H6), 1.35 (s, 3H, H6').

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 109.3 (C5), 71.2 (C3), 69.1 (C1), 67.0 (C4), 37.3 (C7), 33.5 (C2), 27.0 (C6), 25.6 (C6').

### Chlorhydrate du (-)-(2*R*)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle **11**



A une solution, refroidie à  $-10^\circ\text{C}$ , de 2.00 g (19.0 mmoles) de *D*-sérine dans 20 mL de méthanol absolu, sont ajoutés goutte à goutte 1.66 mL (22.8 mmoles, 1.2 éq.) de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à  $-10^\circ\text{C}$  puis 12 heures à  $20^\circ\text{C}$ . Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 2.95 g (19.0 mmoles) de chlorhydrate du (-)-(2*R*)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle **11**.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3.\text{HCl}$ ,  $M = 155.6$

**Aspect** : cristaux jaunes

**Rdt** : quantitatif

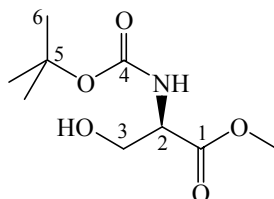
**PF** =  $165^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = -1.8$  (c 4.0,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.65 (se, 3H,  $\text{NH}_2.\text{HCl}$ ), 5.65 (se, 1H, OH), 4.07 (t,  $J_{23} = 3.0$  Hz, 1H, H2), 3.82 (d,  $J_{32} = 3.0$  Hz, 2H, H3), 3.72 (s, 3H, OMe).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 168.4 (C1), 59.4 (C3), 54.3 (OMe), 52.7 (C2).

**(+)-(2*R*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate de méthyle**  
**12**



A une solution de 2.87 g (18.4 mmoles) de (*R*)-**11** dans 60 mL de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés, à 0°C, 5.6 mL (39.6 mmoles, 2.15 éq.) de triéthylamine puis 4.02 g (18.4 mmoles, 1 éq.) de dicarbonate de *tert*-butyle dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C, puis chauffé 2 heures à 50°C. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'éther (60 mL) et de l'eau (60 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par une solution d'acide chlorhydrique à 3%, par une solution de bicarbonate de sodium à 5 % puis par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 3.02 g (13.8 mmoles) de (+)-(2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate de méthyle **12**, utilisé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>, M = 219.2

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 75 %

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt / cyclohexane 7/3)

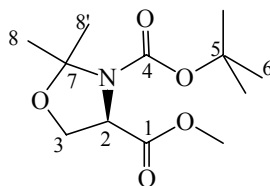
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 17.8 (c 7.5, MeOH)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3400 (OH + NH), 1749 (CO<sub>2</sub>Me), 1692 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.46 (se, 1H, NH), 4.40 (se, 1H, H2), 3.95 (m, 2H, H3), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.32 (se, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, H6).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 171.4 (C1), 155.7 (C4), 80.1 (C5), 63.1 (C3), 55.6 (C2), 52.5 (OMe), 28.2 (C6).

**(+)-[(4*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-4-yl]  
carboxylate de méthyle **13****



A une solution de 1.53 g (6.9 mmol) de (*R*)-**12** dans 70 mL de dichlorométhane anhydre, à 20°C, sont ajoutés 119 mg (0.6 mmol, 0.09 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique puis, goutte à goutte, 2.56 mL (20.8 mmol, 3.0 éq.) de 2,2-diméthoxypropane. La solution est agitée pendant 24 heures à 20°C avant d'être neutralisée par ajout de 66 mg (0.63 mmol) de carbonate de sodium. Le milieu réactionnel est filtré sur célite puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est alors purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 9 : 1) pour conduire à 1.49 g (5.7 mmol) de (+)-[(4*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-4-yl]carboxylate de méthyle **13**.

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>, M = 259.3

**Aspect** : liquide légèrement jaune

**Rdt** : 83 %

**R<sub>f</sub>** = 0.67 (cyclohexane / AcOEt 3/2)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 53.6 (c 2.02, CHCl<sub>3</sub>)

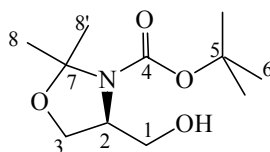
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1758 (COO), 1708 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b : 4.48 (dd, J<sub>23</sub> = 7.0 Hz, J<sub>23'</sub> = 2.5 Hz, 1H, H2, a), 4.37 (dd, J<sub>23</sub> = 7.0 Hz, J<sub>23'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H2, b), 4.15 (dd, J<sub>33'</sub> = 9.0 Hz, J<sub>32</sub> = 7.0 Hz, 1H, H3, a), 4.12 (dd, J<sub>33'</sub> = 9.0 Hz, J<sub>32</sub> = 7.0 Hz, 1H, H3, b), 4.05 (dd, J<sub>33'</sub> = 9.0 Hz, J<sub>3'2</sub> = 2.5 Hz, 1H, H3', a), 4.02 (dd, J<sub>33'</sub> = 9.0 Hz, J<sub>3'2</sub> = 3.0 Hz, 1H, H3', b), 3.75 (s, 3H, OMe, a, b), 1.67 (s, 3H, H8, b), 1.63 (s, 3H, H8, a), 1.53 (s, 3H, H8', b), 1.49 (s, 9H, H6, a), 1.42 (s, 3H, H8', a), 1.41 (s, 9H, H6, b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b : 171.5 (C1, b), 171.0 (C1, a), 151.9 (C4, a), 151.0 (C4, b), 94.8 (C7, b), 94.2 (C7, a), 80.6 (C5, a), 80.0 (C5, b), 66.0 (C3, b), 65.8 (C3, a), 59.1 (C2, b), 59.0 (C2, a), 52.1 (OMe, a), 52.0 (OMe, b), 28.1 (C6, a), 28.0 (C6, b), 25.8 (C8, b), 25.0 (C8', b), 24.7 (C8, a), 24.2 (C8', a).



**(+)-[(4S)-2,2-Diméthyl-4-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle **14**.**



A une solution de 1.24 g (4.8 mmoles) de (*R*)-**13** dans 20 mL d'éther anhydre, à 0°C, sont ajoutés, goutte à goutte, 9.6 mL (9.6 mmoles, 2 éq.) d'une solution 1.0 M d'hydruure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C. A 0°C, l'excès d'hydruure est détruit par ajouts successifs, goutte à goutte, d'eau, d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15 %, puis d'eau. La solution résiduelle est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 7 : 3 → 1 : 1) pour fournir 1.05 g (4.5 mmoles) de (+)-[(4*S*)-2,2-diméthyl-4-(hydroxyméthyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle **14**.

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, M = 231.3

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 95%

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (cyclohexane / AcOEt 3/2)

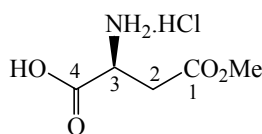
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 24.5 (c 2.3, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3427 (OH), 1697 (NCOO).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : spectre mal résolu par la présence de 2 rotamères a et b: 4.02-3.88 (M, 3H, H2, H3, H3'), 3.77-3.54 (M, 3H, H1, H1', OH), 1.53 (s, 3H, H8, a), 1.50 (s, 3H, H8, b), 1.44 (s, 12H, H6, H8', a, b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b : 153.9 (C4, a, b), 93.9 (C7, a, b), 81.0 (C5, a, b), 65.2 (C3, b), 64.7 (C3, a), 64.7 (C1, b), 62.7 (C1, a), 59.3 (C2, b), 58.3 (C2, a), 28.3 (C6, a, b), 27.1 (C8, b), 26.6 (C8, a), 24.4 (C8', b), 22.9 (C8', a).

## Chlorhydrate d'acide (+)-(2*S*)-2-amino-4-méthoxy-4-oxobutanoïque **15**



A une solution, refroidie à -10°C, de 6.70 g (50.3 mmol) d'acide *L*-aspartique dans 35 mL de méthanol absolu, sont ajoutés lentement 5.2 mL de chlorure de thionyle (70.4 mmol, 1.4 éq.). On laisse le milieu réactionnel revenir lentement 20°C avant d'ajouter 100 mL d'éther. Le chlorhydrate cristallise sous la forme d'aiguilles. Après filtration et lavage par de l'éther, on obtient 8.45 g (46.0 mmol) de chlorhydrate d'acide (+)-(2*S*)-2-amino-4-méthoxy-4-oxobutanoïque **15**.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>.HCl, M = 183.6

**Aspect** : cristaux blancs

**Rdt**: 91%

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 17.1 (c 0.21, MeOH)

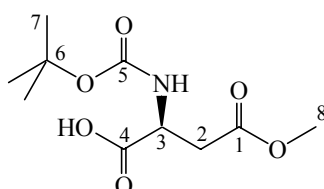
**PF** = 175 °C

**IR** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>): 3200 (OH), 1760 (CO<sub>2</sub>H), 1710 (CO<sub>2</sub>Me), 1600 et 1580 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.52 (se, 4H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, OH), 4.19 (t, J<sub>32</sub> = 5.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.96 (d, J<sub>23</sub> = 5.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 171.0 (C<sub>4</sub>), 169.8 (C<sub>1</sub>), 52.1 (C<sub>3</sub>), 48.5 (OMe), 34.1 (C<sub>2</sub>).

## Acide (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-méthoxy-4-oxobutanoïque **16**



A une solution de 1.00 g (5.4 mmol) de (*S*)-**16** dans 20 mL de dioxane, on ajoute, à 0°C, 22 mL (10.8 mmol, 2.0 éq.) d'une solution de carbonate de sodium 0.5 M, suivie de 1.30 g (6.0

mmoles, 1.1 éq.) de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le mélange réactionnel est agité une nuit à 20°C avant d'être concentré. Le milieu est alors acidifié, à 0°C, jusqu'à pH = 3.0 par ajout de la quantité nécessaire d'acide citrique, avant d'être extrait trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOH, 5 : 1) pour fournir 1.19 g (4.81 mmoles) d'acide (+)-(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-méthoxy-4-oxobutanoïque **16**.

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>, M = 247.2

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 89 %

**R<sub>f</sub>** = 0.64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOH 5/1)

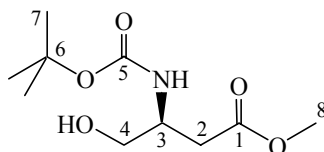
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 23.5 (c 0.26, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3300 (NH + OH), 1750- 1680 (CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>H, HNCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 9.88 (se, 1H, COOH), 5.61 (d, J<sub>NH-3</sub> = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.58 (dt, J<sub>3-NH</sub> = 8.0 Hz, J<sub>32</sub> = J<sub>32'</sub> = 4.0 Hz, 1H, H3), 3.68 (s, 3H, H8), 2.99 (dd, J<sub>22'</sub> = 17.0 Hz, J<sub>23</sub> = 4.0 Hz, 1H, H2), 2.83 (dd, J<sub>22</sub> = 17.0 Hz, J<sub>23</sub> = 4.5 Hz, 1H, H2'), 1.42 (s, 9H, H7).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 175.4 (C4), 171.6 (C1), 155.6 (C5), 80.4 (C6), 52.0 (C8), 49.8 (C3), 36.4 (C2), 28.2 (C7).

### (+)-(3*S*)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de méthyle **17**



A une solution de 778 mg (3.15 mmoles) de (*S*)-**16** et de 435 mg (3.78 mmoles, 1.2 éq.) de *N*-hydroxysuccinimide dans 10 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés, à 20°C, 780 mg (3.78 mmoles, 1.2 éq.) de *N, N'*-dicyclohexylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C avant d'ajouter 0.5 g de sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est dissous dans 15 mL d'un mélange

3/1 (v/v) de tétrahydrofurane et d'éthanol. A 0°C, on ajoute alors 119 mg (3.15 mmoles, 1.0 éq.) de borohydrure de sodium. Après 15 min d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle puis filtré. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est alors purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt / cyclohexane, 3 : 2) pour conduire à 652 mg (2.79 mmoles) de (+)-(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutanoate de méthyle **17**.

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>, M = 233.3

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 89%

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (AcOEt / cyclohexane 4/1)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 4.0 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>)

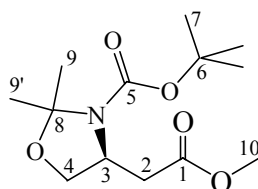
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3360 (OH), 1733 (COO), 1691 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5.21 (se, 1H, NH), 3.98 (m, 1H, H3), 3.71 (t, J<sub>43</sub> = 5.5 Hz, 2H, H4), 3.70 (s, 3H, H8), 2.64 (d, J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, 2H, H2), 2.48 (se, 1H, OH), 1.44 (s, 9H, H7).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172.2 (C1), 155.7 (C5), 79.6 (C6), 63.8 (C4), 51.6 (C8), 49.2 (C3), 35.7 (C2), 28.2 (C7).

SM (ESI) m/z (%): 272 ([M + K]<sup>+</sup>, 52), 256 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100).

### (+)-[(4*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-4-yl] éthanoate de méthyle **18**



A une solution de 674 mg (2.89 mmoles) de (*S*)-**17** dans 30 mL de dichlorométhane anhydre, à 20°C, sont ajoutés 50 mg (0.26 mmoles, 0.09 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique puis, goutte à goutte, 1.07 mL (8.67 mmoles, 3.0 éq.) de 2,2-diméthoxypropane. La solution est agitée pendant 48 heures à 20°C avant d'être neutralisée par ajout de 40 mg (0.38 mmoles) de

carbonate de sodium. Le milieu réactionnel est filtré sur célite puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est alors purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 7 : 3) pour conduire à 688 mg (2.52 mmoles) de (+)-[(4*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-4-yl]éthanoate de méthyle **18**.

$C_{13}H_{23}NO_5$ ,  $M = 273.3$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 87 %

$R_f = 0.64$  (AcOEt / cyclohexane 1/1)

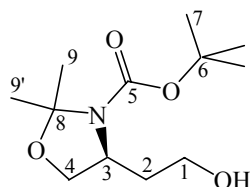
$[\alpha]_D^{25} = +28.2$  (c 0.54,  $CHCl_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 1740 (COO), 1700 (NCOO)

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 4.26 (m, 1H, H3, a), 4.15 (m, 1H, H3, b), 4.00 (m, 2H, H4, a, b), 3.82 (d,  $J_{4'3} = 9.0$  Hz, 1H, H4', a), 3.82 (d,  $J_{4'3} = 9.0$  Hz, 1H, H4', b), 3.67 (s, 3H, H10, b), 3.64 (s, 3H, H10, a), 2.91 (de,  $J_{22'} = 15.5$  Hz, 1H, H2, a), 2.74 (de,  $J_{22'} = 16.0$  Hz, 1H, H2, b), 2.52 (dd,  $J_{2'2} = 16.0$  Hz,  $J_{2'3} = 11.0$  Hz, 1H, H2', b), 2.47 (dd,  $J_{2'2} = 15.5$  Hz,  $J_{2'3} = 10.0$  Hz, 1H, H2', a), 1.56 (s, 3H, H9, b), 1.52 (s, 3H, H9, a), 1.46 (s, 18H, H7, a, b), 1.45 (s, 6H, H9', a, b).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 171.7 (C1, a, b), 151.9 (C5, a), 151.3 (C5, b), 93.8 (C8, b), 93.3 (C8, a), 80.4 (C6, a), 80.0 (C6, b), 67.5 (C4, b), 67.3 (C4, a), 54.2 (C3, a), 53.9 (C3, b), 51.6 (C10, a, b), 37.7 (C2, b), 36.9 (C2, a), 28.4 (C7, a, b), 27.6 (C9, a), 26.7 (C9, b), 24.4 (C9', a), 23.1 (C9', b).

**(-)-[(4*S*)-4-(2-Hydroxyéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle **19**.**



A une solution de 530 mg (1.94 mmoles) de (*S*)-**18** dans 5 mL de tétrahydrofurane, à 0°C, sont ajoutés, goutte à goutte, 1.16 mL (1.16 mmoles, 0.6 éq.) d'une solution 1.0 M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à

20°C. A 0°C, l'excès d'hydruure est détruit par ajouts successifs, goutte à goutte, d'eau, d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15 %, puis d'eau. La solution résiduelle est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 473 mg (1.93 mmoles) de (-)-[(4*S*)-4-(2-hydroxyéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle **19**.

$C_{12}H_{23}NO_4$ ,  $M = 245.3$

**Aspect** : cristaux blancs

**Rdt** : quantitatif

$R_f = 0.46$  (AcOEt / cyclohexane 7/3)

**PF** = 75 °C

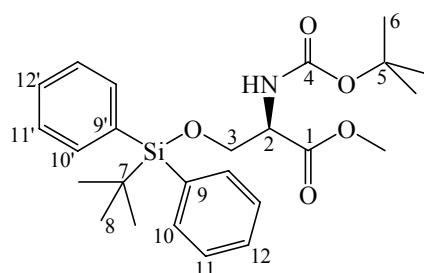
$[\alpha]_D^{25} = -18.2$  (c 0.06,  $CHCl_3$ )

**IR** (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 3260 (OH), 1690 (NCOO).

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.20 (m, 1H, H3), 3.99 (M, 2H, H4, H1), 3.68 (d,  $J_{4'3} = 9.0$  Hz, 1H, H4'), 3.63 (se, 1H, OH), 3.53 (te,  $J_{11'1} = J_{1'2} = 10.5$  Hz, 1H, H1'), 1.81 (m, 1H, H2), 1.71 (ddt,  $J_{22} = 13.5$  Hz,  $J_{2'1'} = 10.5$  Hz,  $J_{2'1} = J_{2'3} = 3.0$  Hz, 1H, H2'), 1.53 (s, 3H, H9), 1.48 (s, 12H, H9', H7).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 153.8 (C5), 93.6 (C8), 80.9 (C6), 68.2 (C4), 58.6 (C1), 54.0 (C3), 37.7 (C2), 28.3 (C7), 27.7 (C9), 24.3 (C9').

**(-)-(2*R*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]propanoate de méthyle **20****



A une solution de 800 mg (3.65 mmoles) de (*R*)-**12** dans 10 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute 1.90 mL (7.30 mmoles, 2.0 éq.) de *tert*-butyldiphénylchlorosilane puis, à 0°C, lentement, 486 mg (7.30 mmoles, 2.0 éq.) d'imidazole dans 2 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 12 heures avant d'ajouter 10 mL d'eau. La phase

organique est lavée deux fois par de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 9 : 1) pour fournir 1.64 g (3.58 mmoles) de (-)-(2*R*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]propanoate de méthyle **20**.

C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>Si, M = 457.6

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 98 %

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (cyclohexane / AcOEt 7/3)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 15.5 (c 4.5, CHCl<sub>3</sub>)

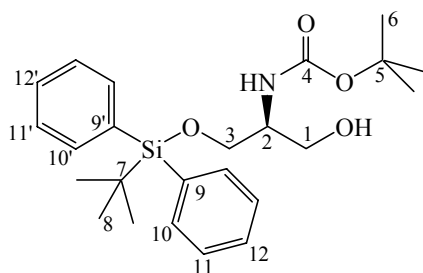
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3447 (NH), 1750 (COO), 1719 (NCOO).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.61 (m, 4H, H10, H10'), 7.40 (M, 6H, H11, H11', H12, H12'), 5.42 (d, J<sub>NH-2</sub> = 9.0 Hz, 1H, NH), 4.40 (dt, J<sub>2-NH</sub> = 9.0 Hz, J<sub>23</sub> = 3.0 Hz, 1H, H2), 4.07 (dd, J<sub>33'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>32</sub> = 3.0 Hz, 1H, H3), 3.89 (dd, J<sub>3'2</sub> = 10.0 Hz, J<sub>3'2</sub> = 3.0 Hz, 1H, H3'), 3.74 (s, 3H, OMe), 1.47 (s, 9H, H6), 1.03 (s, 9H, H8).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 171.2 (C1), 155.3 (C4), 135.5 (C10), 135.4 (C10'), 132.9 (C9), 132.7 (C9'), 129.8 (C12, C12'), 127.7 (C11, C11'), 79.9 (C5), 64.6 (C3), 55.5 (C2), 52.2 (OMe), 28.3 (C6), 26.7 (C8), 19.2 (C7).

**SM** (ESI) m/z (%) : 481 ([M + Na + 1]<sup>+</sup>, 30), 480 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100), 424 (10).

### **(-)-{(1*S*)-2-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxy]-1-(hydroxyméthyl)éthyl}carbamate de *tert*-butyle **21****



A une solution de 4.17 g (9.1 mmoles) de (*R*)-**20** dans 25 mL de tétrahydrofurane, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 6.80 mL (13.6 mmoles, 1.5 éq) d'une solution 2.0 M de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C avant d'ajouter, à 0°C, goutte à goutte, 10 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le

mélange est alors extrait deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrées. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 4 : 1) pour conduire à 3.86 g (9.0 mmoles) de (-)-{(1*S*)-2-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]-1-(hydroxyméthyl)éthyl}carbamate de *tert*-butyle **21**.

$C_{24}H_{35}NO_4Si$ ,  $M = 429.6$

**Aspect** : cristaux blancs

**Rdt** : 99 %

**PF** = 77-78 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (cyclohexane / AcOEt 3/2)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 4.65 (c 3.7, CHCl<sub>3</sub>)

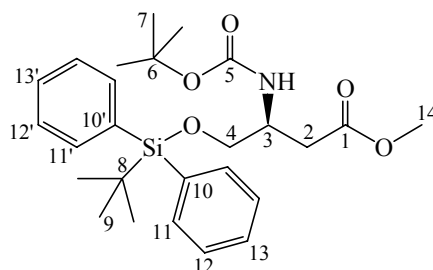
**IR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3429, 3276 (OH + NH), 1688 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.65 (m, 4H, H10, H10'), 7.41 (M, 6H, H11, H11', H12, H12'), 5.09 (d,  $J_{NH-2} = 5.0$  Hz, 1H, NH), 3.84-3.65 (M, 5H, H1, H2, H3), 2.53 (se, 1H, OH), 1.44 (s, 9H, H6), 1.07 (s, 9H, H8).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 156.1 (C4), 135.5 (C10, C10'), 132.8 (C9, C9'), 129.9 (C12, C12'), 127.8 (C11, C11'), 79.6 (C5), 64.1 (C3), 63.6 (C1), 53.0 (C2), 28.3 (C6), 26.8 (C8), 19.2 (C7).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 453 ([M+ Na + 1]<sup>+</sup>, 26), 452 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100).

### **(-)-(3*S*)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]butanoate de méthyle **22****



A une solution de 1.43 g (6.1 mmoles) de (*S*)-**17** dans 50 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute, à 0°C, 0.63 g (9.2 mmoles, 1.5 éq.) d'imidazole puis 1.90 mL (7.3 mmoles, 1.2 éq.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle. On laisse remonter lentement (3 heures) le milieu



réactionnel à 20°C avant de le diluer par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 4 : 1) pour conduire à 2.82 g (6.0 mmoles) de (-)-(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(*tert*-butyldiphénylesilyl)oxy]butanoate de méthyle **22**.

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>Si, M = 471.7

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 98 %

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (cyclohexane / AcOEt 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 7.9 (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>)

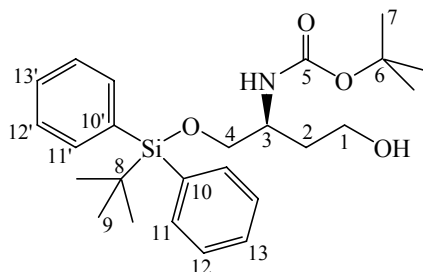
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 3434 (NH), 1745 (COO), 1720 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 4H, H11, H11'), 7.45-7.37 (M, 6H, H12, H12', H13, H13'), 5.09 (d, J<sub>NH-H3</sub> = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.12 (m, 1H, H3), 3.72 (m, 2H, H4), 3.64 (s, 3H, H14), 2.66 (m, 2H, H2), 1.44 (s, 9H, H7), 1.07 (s, 9H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 171.8 (C1), 155.1 (C5), 135.5 (C11, C11'), 133.1 (C10), 133.0 (C10'), 129.8 (C13, C13'), 127.7 (C12, C12'), 79.3 (C6), 64.9 (C4), 51.6 (C14), 48.8 (C3), 35.9 (C2), 28.3 (C7), 26.8 (C9), 19.2 (C8).

**SM** (IC+) m/z (%) : 472 ([M + H]<sup>+</sup>, 20), 427 (20), 372 (100), 294 (11).

### **(-)-{(1*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylesilyl)oxyméthyl]-3-hydroxypropyl} carbamate de *tert*-butyle **23****



A une solution de 9.58 g (20.3 mmoles) de (*S*)-**22** dans 50 mL de tétrahydrofurane, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 15.2 mL (30.5 mmoles, 1.5 éq) d'une solution 2.0 M de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à

20°C. A 0°C, on ajoute goutte à goutte 10 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium avant d'extraire deux fois le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée, concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 4 : 1) pour conduire à 8.79 g (19.8 mmoles) de (-)-{(1*S*)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-hydroxypropyl}carbamate de *tert*-butyle **23**.

C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si, M = 443.7

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 98 %

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (cyclohexane / AcOEt 1/1)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 6.7 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 3440 (OH + NH), 1695 (NCOO)

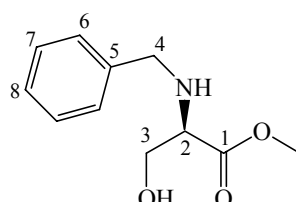
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 4H, H11, H11'), 7.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H13, H13'), 7.40 (t, J = 7.0 Hz, 4H, H12, H12'), 4.83 (d, J<sub>NH-3</sub> = 9.0 Hz, 1H, NH), 3.87 (m, 1H, H3), 3.80 (dd, J<sub>44'</sub> = 10.5 Hz, J<sub>43</sub> = 3.5 Hz, 1H, H4), 3.66 (m, 2H, H1), 3.62 (dd, J<sub>44'</sub> = 10.5 Hz, J<sub>43</sub> = 3.5 Hz, 1H, H4'), 3.42 (se, 1H, OH), 1.72 (m, 1H, H2), 1.63 (m, 1H, H2'), 1.46 (s, 9H, H7), 1.08 (s, 9H, H9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 157.0 (C5), 135.5 (C11, C11'), 133.1 (C10), 133.0 (C10'), 129.8 (C13, C13'), 127.8 (C12, C12'), 79.7 (C6), 66.3 (C4), 58.7 (C1), 48.6 (C3), 35.3 (C2), 28.3 (C7), 26.8 (C9), 19.3 (C8).

**SM** (ESI) m/z (%) : 466 ([M + H]<sup>+</sup>, 100), 344 (M-Boc, 79).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 466.2390 ; observée : 466.2369.

### (+)-(2*R*)-2-(Benzylamino)-3-hydroxypropanoate de méthyle **24**



A une suspension de 3.9 g (25.0 mmoles) de (*R*)-**11** dans 25 mL de méthanol, à 0°C, sont ajoutés 3.5 mL (25.0 mmoles, 1 éq.) de triéthylamine, 2.6 mL (25.0 mmoles, 1 éq.) de

benzaldéhyde. Après agitation 2 heures à 20°C, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter, par portions, 1.9 g (50.0 mmol, 2 éq.) de borohydrure de sodium. Après 30 minutes d'agitation, sont ajoutés 50 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4M et 125 mL d'éther. La phase organique est extraite par une solution d'acide chlorhydrique 4M. Les phases aqueuses réunies sont neutralisées par du bicarbonate de sodium solide avant d'être extraites par de l'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est évaporé pour conduire à 5.2 g (24.8 mmol) de (+)-(2*R*)-2-(benzylamino)-3-hydroxypropanoate de méthyle **24**.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, M = 209.3

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 99 %

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (AcOEt)

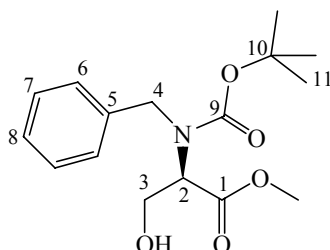
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 36.6 (c 6.2, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3325 (NH + OH), 1737 (COO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.32 (M, 5H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 3.87 (dd, J<sub>44'</sub> = 13.0 Hz, J<sub>4-NH</sub> = 4.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.77 (dd, J<sub>33'</sub> = 11.0 Hz, J<sub>32</sub> = 4.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.73 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.62 (dd, J<sub>33'</sub> = 11.0 Hz, J<sub>32</sub> = 6.5 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.44 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.35 (se, 2H, OH, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 173.4 (C<sub>1</sub>), 139.2 (C<sub>5</sub>), 128.5 (C<sub>7</sub>), 128.2 (C<sub>6</sub>), 127.3 (C<sub>8</sub>), 62.4 (C<sub>3</sub>), 61.8 (C<sub>2</sub>), 52.2 (C<sub>4</sub>), 52.0 (OMe).

**(+)-(2*R*)-2-[Benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate de méthyle **25****



A une solution de 4.0 g (19.1 mmol) de (*R*)-**24** dans 6 mL d'éther anhydre, sont ajoutés 4.0 g (18.1 mmol, 0.95 éq.) de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le milieu réactionnel est agité une

nuit à 20°C. La phase étherée est alors lavée successivement par une solution d'acide chlorhydrique 0.1M, une solution saturée de bicarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 3 : 2) pour fournir 4.0 g (12.9 mmoles) de (+)-(2*R*)-2-[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoate de méthyle **25**.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>, M = 309.3

**Aspect** : huile jaune

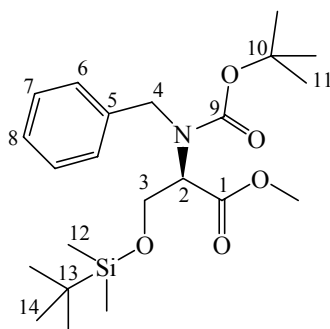
**Rdt** : 71 %

**R<sub>f</sub>** = 0.70 (cyclohexane / AcOEt 3/2)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 28.7 (c 2.4, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 173.4 (C1), 155.3 (C9), 137.9 et 137.5 (C5), 128.6 (C7), 128.3 et 127.7 (C6), 127.5 (C8), 81.3 (C10), 61.8 (C3), 61.0 (C2), 52.2 (C4), 52.0 (OMe), 28.2 (C11).

**(+)-(2*R*)-2-[Benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]propanoate de méthyle **26****



A une solution de 4.0 g (12.9 mmoles) de (*R*)-**25** et de 3.5 g (51.6 mmoles, 4 équ.) d'imidazole dans 60 mL de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte une solution de 2.9 g (19.4 mmoles, 1.5 équ.) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle dans 60 mL de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à 20°C avant d'être dilué par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 4 : 1) pour fournir 4.4 g (10.3 mmoles) de (+)-(2*R*)-2-

[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]propanoate de méthyle  
**26.**

$C_{22}H_{37}NO_5Si$ ,  $M = 423.6$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 80 %

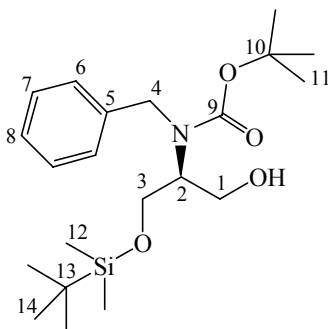
$R_f = 0.28$  (cyclohexane / AcOEt 4/1)

$[\alpha]_D^{25} = +32.2$  (c 2.9,  $CHCl_3$ )

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 7.35-7.15 (M, 5H, H6, H7, H8, a, b), 4.95 (d,  $J_{44'} = 15.0$  Hz, 1H, H4, a), 4.72 (d,  $J_{44'} = 16.0$  Hz, 1H, H4, b), 4.50 (m, 1H, H2, b), 4.39 (d,  $J_{44'} = 16.0$  Hz, 1H, H4', b), 4.28 (d,  $J_{44'} = 15.0$  Hz, 1H, H4', a), 4.10-3.90 (M, 3H, H3, H3', a, b, H2, a), 3.63 (s, 3H, OMe, b), 3.59 (s, 3H, OMe, a), 1.41 (s, 9H, H11, a), 1.33 (s, 9H, H11, b), 0.88 (s, 9H, H14, a), 0.82 (s, 9H, H14, b), 0.0 (s, 6H, H12, a), -0.02 (s, 3H, H12, b), -0.08 (s, 3H, H12', b).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 170.4 (C1, a, b), 155.7 (C9, b), 155.1 (C9, a), 139.3 (C5, b), 138.1 (C5, a), 128.2 (C7, a, b), 128.0 (C6, b), 127.0 (C6, a), 126.6 (C8, a, b), 80.7 (C10, a), 80.4 (C10, b), 62.4 (C3, a), 62.0 (C3, b), 61.3 (C2, a), 61.0 (C2, b), 51.9 (C4, a), 51.8 (OMe, b), 51.7 (OMe, a), 51.3 (C4, b), 28.3 (C11, a), 28.2 (C11, b), 25.8 (C14, a, b), 18.1 (C13, a, b), -3.6 (C12, a), -5.6 (C12, b).

**(+)-Benzyl-{(1*S*)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-2-hydroxyéthyl}  
carbamate de *tert*-butyle **27****



A une solution de 3.6 g (8.5 mmoles) de (*R*)-**26** dans 100 mL d'un mélange 1/9 de tétrahydrofurane et d'éthanol, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 21.5 mL (42.5 mmoles, 5.0 éq) d'une solution 2.0 M de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane. Le milieu est

agité 15 min. à 0°C puis 20 heures à 20°C. A 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique 0.5 M avant d'extraire 3 fois le milieu réactionnel par de l'éther. La phase organique est lavée successivement par une solution saturée de bicarbonate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 7:3) pour conduire à 3.2 g (8.1 mmoles) de (+)-benzyl-[(1*S*)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-2-hydroxyéthyl]carbamate de *tert*-butyle **27**.

C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si, M = 395.6

**Aspect** : huile incolore

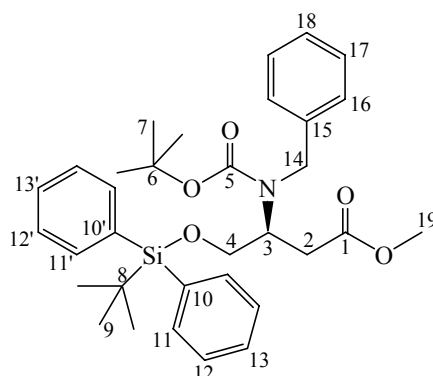
**Rdt** : 95 %

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 6.3 (c 4.4, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères : 7.35-7.15 (M, 5H, H6, H7, H8), 4.70 (m, 1H, H4), 4.30 (m, 1H, H4'), 4.00-3.60 (M, 5H, H1, H2, H3), 1.80 (se, 1H, OH), 1.41 (s, 9H, H11), 0.85 (s, 9H, H14), 0.00 (s, 6H, H12).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 156.6 (C9), 139.2 (C5), 128.5 (C7), 128.2 (C8), 127.1 (C6), 80.5 (C10), 62.4 (C3, a), 63.3 (C3), 62.0 (C2), 61.9 (C1), 52.4 (C4), 28.3 (C11), 25.7 (C14), 18.1 (C13), - 5.6 (C12).

**(-)-(3*S*)-3-[Benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]butanoate de méthyle **28****



A une solution de 1.00 g (2.10 mmoles) de (*S*)-**22** dans 10 mL de diméthylformamide, sont ajoutés 377  $\mu$ L (3.15 mmoles, 1.5 éq.) de bromure de benzyle puis 1.16 g (3.15 mmoles, 1.5

éq.) d'iodure de tétrabutylammonium. A cette solution, à 0°C, on ajoute alors goutte à goutte à l'aide d'une canule une solution de 168 mg (4.20 mmoles, 2.0 éq.) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile minérale dans 2 mL de diméthylformamide. Le mélange résultant est agité 1 heure à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué par de l'éther. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite 3 fois par de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 9 : 1) pour conduire à 815 mg (1.45 mmoles) de (-)-(3*S*)-3-[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(*tert*-butyldiphénylesilyl)oxy]butanoate de méthyle **28**.

$C_{33}H_{43}NO_5Si$ ,  $M = 561.8$

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 69 %

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (cyclohexane / AcOEt 4/1)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 20.5 ( $c = 2.42$ ,  $CHCl_3$ )

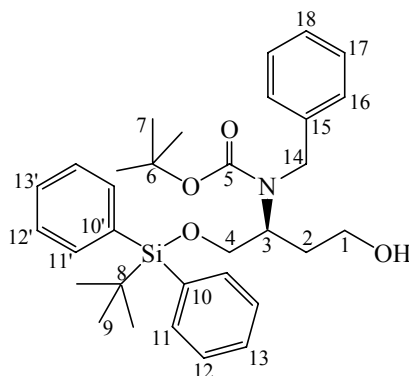
**IR** (film)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1740 (COO), 1695 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 7.81-7.28 (M, 15H, H11, H11', H12, H12', H13, H13', H16, H17, H18), 4.72 (m, 1H, H14), 4.49 (M, 2H, H14', H3, a), 4.29 (m, 1H, H3, b), 3.86 (m, 1H, H4), 3.74 (m, 1H, H4'), 3.60 (s, 3H, H19), 2.76 (m, 2H, H2), 1.50 (s, 9H, H7, a), 1.46 (s, 9H, H7, b), 1.14 (s, 9H, H9, b), 1.10 (s, 9H, H9, a).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 171.9 (C1, a, b), 155.6 (C5, a), 155.1 (C5, b), 138.8 (C15, a), 135.4 (C11, C11', a, b), 133.0 (C10, a, b), 132.9 (C10', a, b), 129.7 (C17, a), 129.6 (C13, C13', a, b), 129.3 (C17, b), 128.3 (C16, a), 127.6 (C12, C12', a, b), 80.2 (C6, a), 79.8 (C6, b), 64.6 (C4, a), 64.2 (C4, b), 56.1 (C3, a, b), 51.5 (C19), 50.5 (C14, a, b), 35.6 (C2, a), 34.8 (C2, b), 28.2 (C7, a, b), 26.7 (C9, a, b), 19.0 (C8).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 584 ( $[M + Na]^+$ , 62), 462 (100), 310 (30), 141 (27).

**(+)-Benzyl-{(1S)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-hydroxypropyl} carbamate de *tert*-butyle **29****



A une solution de 877 mg (1.56 mmoles) de (*S*)-**28** dans 20 mL d'un mélange 1/9 de tétrahydrofurane et d'éthanol, à 0°C, sont ajoutés goutte à goutte 3.90 mL (7.80 mmoles, 5.0 éq) d'une solution 2.0 M de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane. Le milieu est agité 15 min. à 0°C puis 20 heures à 20°C. A 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique 0.5 M avant d'extraire 3 fois le milieu réactionnel par de l'éther. La phase organique est lavée successivement par une solution saturée de bicarbonate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 9:1 → 4:1) pour conduire à 830 mg (1.55 mmoles) de (+)-benzyl-{(1S)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy méthyl]-3-hydroxypropyl} carbamate de *tert*-butyle **29**.

$C_{32}H_{43}NO_4Si$ ,  $M = 533.8$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 99 %

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (cyclohexane / AcOEt, 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 2.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3437 (OH), 1684 (NCOO)

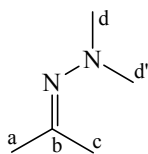
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.60-7.21 (M, 15H, H11, H11', H12, H12', H13, H13', H16, H17, H18), 4.48 (d,  $J_{14\ 14'} = 16.0$  Hz, 1H, H14), 4.43 (m, 1H, H3), 4.34 (d,  $J_{14'\ 14} = 16.0$  Hz, 1H, H14'), 3.74 (m, 2H, H4), 3.45 (m, 2H, H1), 3.22 (se, 1H, OH), 1.60-1.35 (M, 2H, H2), 1.42 (s, 9H, H7, a), 1.39 (s, 9H, H7, b), 1.03 (s, 9H, H9).



**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 157.3 (C5), 139.5 (C15), 135.5 (C11, C11'), 133.1 (C10), 133.0 (C10'), 129.7 (C13, C13'), 128.2 (C17), 127.7 (C12, C12'), 126.9 (C16), 126.7 (C18), 80.3 (C6), 64.7 (C4), 58.6 (C1), 54.1 (C3), 47.3 (C14), 32.0 (C2), 28.2 (C7), 26.8 (C9), 19.1 (C8).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 556 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 100), 434 (100).

### Acétone diméthylhydrazone **30**



Un mélange de 12.7 mL (170 mmoles, 1.0 éq.) d'acétone et de 13.0 mL (170 mmoles) de N, N-diméthylhydrazine est chauffé à reflux pendant 5 heures. A 20°C, sont ajoutés à nouveau 12.7 mL (170 mmoles, 1.0 éq.) d'acétone et du pentane. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (Dean Stark) pendant 6 heures. La solution est ensuite distillée sous pression atmosphérique ( $\theta_{\text{eb}} = 85^\circ\text{C}$ ). On obtient 13.4 g (134 mmoles) d'acétone diméthylhydrazone **30**.

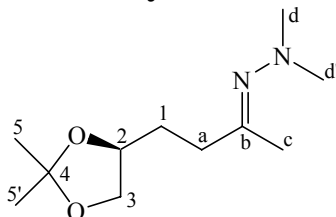
$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2$ ,  $M = 100.2$

**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : 79 %

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.42 (s, 6H, Hd, Hd'); 1.95 (s, 3H, Ha); 1.92 (s, 3H, Hc).

#### 4-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]butan-2-one diméthylhydrazone **31**



A une solution de 135 mg (1.35 mmoles, 1.5 éq.) d'acétone diméthylhydrazone **30** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte, à -10°C, 1.12 mL (1.80 mmoles, 2.0 éq.) d'une solution 1.6 M de n-butyllithium dans l'hexane. Après agitation 1 heure 30 à -10°C, on ajoute, en une fois, un mélange de 218 mg (0.90 mmoles) de (*R*)-**1a** et de 217 µL (1.80 mmoles, 2.0 éq.) de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dans 0.5 mL de tétrahydrofurane. Après 20 min. d'agitation à -10°C, la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis diluée par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient un mélange 41 / 9 d'isomères (*E*) / (*Z*) de la 4-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]butan-2-one diméthylhydrazone **31**, utilisée brut dans l'étape suivante.

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 214.3

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel)

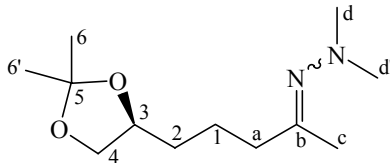
**R<sub>f</sub>** = 0.37 (AcOEt / MeOH 9/1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 4.08 (q, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 6.5 Hz, 1H, H2, *E*, *Z*), 4.03 (t, J<sub>33'</sub> = J<sub>32</sub> = 6.5 Hz, 1H, H3, *E*, *Z*), 3.56 (t, J<sub>3'3</sub> = J<sub>3'2</sub> = 6.0 Hz, 1H, H3', *Z*), 3.53 (t, J<sub>3'3</sub> = J<sub>3'2</sub> = 7.0 Hz, 1H, H3', *E*), 2.55 (m, 1H, Ha, *Z*), 2.45 (m, 1H, Ha', *Z*), 2.42 (s, 6H, Hd, Hd', *E*), 2.39 (s, 6H, Hd, Hd', *Z*), 2.31 (ddd, J<sub>aa'</sub> = 14.5 Hz, J<sub>a1</sub> = 10.0 Hz, J<sub>a1'</sub> = 6.0 Hz, 1H, Ha, *E*), 2.22 (ddd, J<sub>a'a</sub> = 14.5 Hz, J<sub>a'1'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>a'1</sub> = 6.0 Hz, 1H, Ha', *E*), 1.95 (s, 3H, Hc, *E*), 1.92 (s, 3H, Hc, *Z*), 1.88 - 1.69 (M, 2H, H1, *E*, *Z*), 1.41 (s, 3H, H5, *Z*), 1.39 (s, 3H, H5, *E*), 1.34 (s, 3H, H5', *Z*), 1.33 (s, 3H, H5', *E*).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 166.6 (Cb, *E*, *Z*), 108.8 (C4, *Z*), 108.7 (C4, *E*), 75.6 (C2, *Z*), 75.5 (C2, *E*), 69.2 (C3, *E*), 69.1 (C3, *Z*), 47.4 (Cd, Cd', *Z*), 46.9 (Cd, Cd', *E*), 35.1 (Ca, *E*), 30.5 (C1, *E*), 30.4 (C1, *Z*), 27.6 (Ca, *Z*), 26.9 (C5, *E*, *Z*), 25.6 (C5', *E*), 25.5 (C5', *Z*), 22.6 (Cc, *Z*), 16.8 (Cc, *E*).

SM (ESI) m/z (%) : 253 ( $[M + K]^+$ , 13), 156 (100).

### 5-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentan-2-one diméthylhydrazone **32**



A une solution de 843  $\mu$ L (6.0 mmoles, 1.3  $\text{eq.}$ ) de diisopropylamine dans 8 mL de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés, à  $-78^\circ\text{C}$ , goutte à goutte, 3.70 mL (5.2 mmoles, 1.1  $\text{eq.}$ ) d'une solution 1.4 M de n-butyllithium dans l'hexane (préalablement dosée). Le milieu réactionnel est agité 30 min. avant d'ajouter, à  $0^\circ\text{C}$ , 469 mg (4.7 mmoles, 1.0  $\text{eq.}$ ) d'acétone diméthylhydrazone **30** dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité une heure à  $0^\circ\text{C}$ , puis 1.20 g (4.7 mmoles) de (S)-**1b** dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés. Après 10 min. d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , la réaction est arrêtée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le brut réactionnel est dilué par de l'éther, lavé deux fois par de l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séché sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient un mélange 41 / 9 d'isomères (E) / (Z) de la 5-[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentan-2-one diméthylhydrazone **32**, utilisée brute dans l'étape suivante.

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 228.3$

**Aspect** : liquide jaunâtre

**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel)

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (AcOEt / MeOH 9/1)

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1637 (C=N)

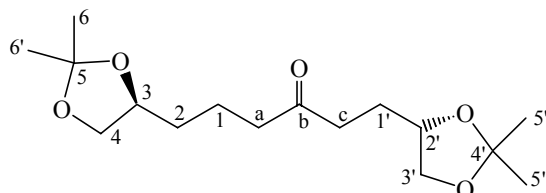
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères E et Z : 4.08 (q,  $J_{32} = J_{34} = 6.5$  Hz, 1H, H3, E, Z), 4.02 (t,  $J_{44'} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H4, E, Z), 3.49 (t,  $J_{4'4} = J_{4'3} = 7.0$  Hz, 1H, H4', E, Z), 2.47 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, Ha, Z), 2.41 (s, 6H, Hd et Hd', E), 2.38 (s, 6H, Hd, Hd', Z), 2.21 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, Ha, E), 1.93 (s, 3H, Hc, E), 1.91 (s, 3H, Hc, Z), 1.70-1.50 (m, 4H, H1, H2, E, Z), 1.38 (s, 3H, H6, E, Z), 1.34 (s, 3H, H6', E, Z).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères E et Z : 168.9 (Cb, Z), 167.2 (Cb, E), 108.8 (C5, Z), 108.7 (C5, E), 75.8 (C3, E), 75.6 (C3, Z), 69.4 (C4, E), 69.3 (C4, Z), 47.5 (Cd,

Cd', Z), 47.0 (Cd, Cd', E), 38.9 (Ca, E), 33.5 (C2, Z), 33.2 (C2, E), 31.1 (Ca, Z), 26.9 (C6, E, Z), 25.7 (C6', E, Z), 23.2 (C1, E), 22.7 (C1, Z), 22.5 (Cc, Z), 16.5 (Cc, E).

**SM** (ESI) m/z (%) : 251 ([M + Na]<sup>+</sup>, 21), 229 ([M + H]<sup>+</sup>, 100), 171 (70).

### (+)-1,6-Bis[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]hexan-3-one **35**



A une solution de 448 mg (1.96 mmoles, 1.1 éq.) de (*S*)-**32** dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte, à - 10°C, 1.34 mL (2.14 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 1.6 M de n-butyllithium dans l'hexane. Le milieu réactionnel est agité 90 min. à - 10°C avant d'ajouter en une fois, une solution de 430 mg (1.78 mmoles) de (*R*)-**1a** dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre. L'agitation est poursuivie pendant 12 heures en laissant le milieu réactionnel remonter à 20°C. La réaction est alors stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 680 mg d'un mélange d'hydrazone dialkylée **33**, d'hydrazone **32** et de composé iodé **1a** de départ. Le brut réactionnel est alors dissous dans 30 mL de dichlorométhane puis on ajoute 5.3 g (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 24 heures à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 7 : 3). On obtient alors 343 mg (1.14 mmoles) de (+)-1,6-bis[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]hexan-3-one **35**.

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, M = 300.4

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 64 %

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (AcOEt/cyclohexane 1/1)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 120.7 (c 0.44, CHCl<sub>3</sub>)

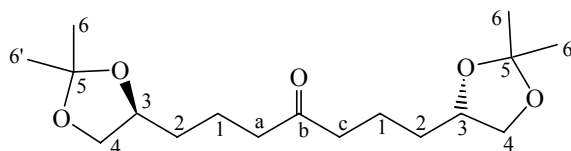
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1715 (CO)

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.08 (M, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>2'</sub>), 4.01 (t,  $J_{43} = J_{3'2'} = 7.0$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>3'</sub>), 3.50 (t,  $J_{3'2'} = 7.0$  Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.49 (t,  $J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.57 (ddd,  $J_{cc'} = 17.0$  Hz,  $J_{c1'} = 8.5$  Hz,  $J_{c1'} = 6.0$  Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 2.51 (dd,  $J_{c'c} = 17.0$  Hz,  $J_{c'1'} = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>c'</sub>), 2.46 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, H<sub>a</sub>), 1.85 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 1.78-1.67 (M, 2H, H<sub>1'</sub>, H<sub>1</sub>), 1.65-1.45 (M, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>), 1.38 (s, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>5'</sub>), 1.32 (s, 3H, H<sub>6'</sub>), 1.31 (s, 3H, H<sub>5''</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 209.7 (Cb), 108.9 (C<sub>5</sub>), 108.7 (C<sub>4'</sub>), 75.7 (C<sub>3</sub>), 75.0 (C<sub>2'</sub>), 69.3 (C<sub>4</sub>), 69.2 (C<sub>3'</sub>), 42.4 (C<sub>a</sub>), 38.6 (C<sub>c</sub>), 32.9 (C<sub>2</sub>), 27.3 (C<sub>1'</sub>), 26.9 (C<sub>6</sub>, C<sub>5'</sub>), 25.7 (C<sub>6'</sub>), 25.6 (C<sub>5''</sub>); 20.0 (C<sub>1</sub>).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 323 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100).

### (+)-1,7-Bis[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]heptan-4-one **36**



A une solution de 295 mg (1.29 mmoles, 1.1 éq.) de (*S*)-**32** dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte, à - 10°C, 880  $\mu$ L (1.40 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Le milieu réactionnel est agité 90 min. à - 10°C avant d'ajouter, en une fois, une solution de 300 mg (1.17 mmoles) de (*S*)-**1b** dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre. L'agitation est poursuivie pendant 12 heures en laissant le milieu réactionnel remonter à 20°C. La réaction est alors stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 472 mg d'un mélange d'hydrazone dialkylée **34** et des composés **32** et **1b** de départ. Le brut réactionnel est alors dissous dans 20 mL de dichlorométhane puis on ajoute 3.5 g (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 68 heures à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 4 : 1  $\rightarrow$  7 : 3). On obtient alors 161 mg (0.51 mmoles) de (+)-1,7-bis[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]heptan-4-one **36**.

$C_{17}H_{30}O_5$ ,  $M = 314.4$

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 44 %

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt/cyclohexane 1/1)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 33.3 (c 0.02,  $CHCl_3$ )

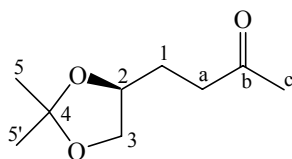
**IR** (film)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) : 1713 (CO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.06 (Q,  $J_{34} = J_{32} = 6.5$  Hz, 2H, H3), 4.02 (t,  $J_{44'} = J_{43} = 7.0$  Hz, 2H, H4), 3.50 (t,  $J_{4'4} = J_{4'3} = 7.0$  Hz, 2H, H4'), 2.44 (t,  $J_{a1} = J_{c1} = 6.0$  Hz, 4H, Ha, Hc), 1.75-1.46 (M, 8H, H1, H2), 1.38 (s, 6H, H6), 1.33 (s, 6H, H6').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 210.1 (Cb), 108.8 (C5), 75.8 (C3), 69.3 (C4), 42.4 (Ca, Cc), 33.0 (C2), 26.9 (C6), 25.7 (C6'), 20.0 (C1).

**SM** (IC+)  $m/z$  (%): 313 ( $[MH^+ - H_2]$ , 2), 257 (60), 241 (35), 199 (100), 181 (15).

#### 4-[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]butan-2-one **37**

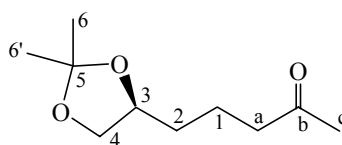


Sous-produit de la réaction d'alkylation de **31**.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.08 (m, 1H, H2), 4.03 (t,  $J_{32} = 7.0$  Hz, 1H, H3), 3.52 (t,  $J_{32} = 7.0$  Hz, 1H, H3), 2.58 (m, 2H, Ha), 2.16 (s, 3H, Hc), 1.85 (m, 1H, H1), 1.76 (m, 1H, H1), 1.39 (s, 3H, H5), 1.33 (s, 3H, H5').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 207.9 (Cb), 108.7 (C4), 74.9 (C2), 69.0 (C3), 39.4 (Ca), 29.8 (Cc), 27.2 (C1), 26.8 (C5), 25.4 (C5').

### 5-[(4*S*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentan-2-one **38**

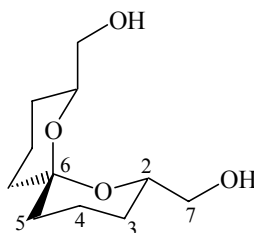


Sous-produit de la réaction d'alkylation de **32**.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.06 (q,  $J_{34} = J_{32} = 6.5$  Hz, 1H, H3), 4.02 (t,  $J_{44'} = J_{43} = 6.0$  Hz, 1H, H4), 3.50 (t,  $J_{4'4} = J_{4'3} = 7.0$  Hz, 1H, H4'), 2.47 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, Ha), 2.13 (s, 3H, Hc), 1.75-1.48 (m, 4H, H1, H2), 1.38 (s, 3H, H6), 1.33 (s, 3H, H6').

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 208.3 (Cb), 108.6 (C5), 75.6 (C3), 69.2 (C4), 43.1 (Ca), 32.7 (C2), 29.7 (Cc), 26.8 (C6), 25.5 (C6'), 19.9 (C1).

### (+)-(2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-Bis(hydroxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **39**



A une solution de 248 mg (0.79 mmoles) de (*S*, *S*)-**36** dans 10 mL de méthanol anhydre, sont ajoutés 600 mg (750 mg/mmol) d'amberlyst<sup>®</sup> 15. Après agitation du milieu réactionnel pendant 24 heures à 20°C puis filtration sur célite, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt / cyclohexane, 7 : 3 → AcOEt / MeOH, 19 : 1). On obtient 124 mg (0.57 mmoles) de (+)-(2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-bis(hydroxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **39**.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ,  $M = 216.3$

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 72 %

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (AcOEt)

**$[\alpha]_D^{25}$**  = + 70.5 (c 0.47,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3380 (OH), 1240, 1100 (C-O-C-O-C), 1050 (C-OH).

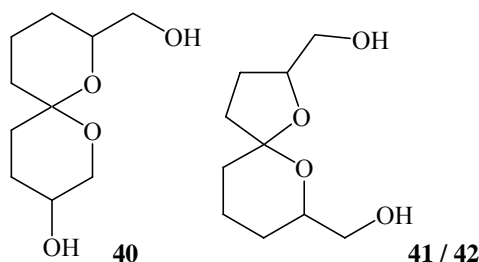
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.74 (dddd,  $J_{23a} = 11.5$  Hz,  $J_{27'} = 7.0$  Hz,  $J_{27} = 3.0$  Hz,  $J_{23e} = 2.5$  Hz, 2H, H2), 3.60 (dd,  $J_{77'} = 11.0$  Hz,  $J_{72} = 3.0$  Hz, 2H, H7), 3.50 (dd,  $J_{77'} = 11.0$  Hz,  $J_{72} = 7.0$  Hz, 2H, H7'), 2.09 (se, 2H, OH), 1.89 (qt,  $J_{4a4e} = J_{4a3a} = J_{4a5a} = 13.0$  Hz,  $J_{4a3e} = J_{4a5e} = 4.5$  Hz, 2H, H4a), 1.62 (M, 4H, H4e, H5e), 1.50 (dm,  $J_{3e3a} = 13.0$  Hz, 2H, H3e), 1.41 (td,  $J_{5a5e} = J_{5a4a} = 13.0$  Hz,  $J_{5a4e} = 4.5$  Hz, 2H, H5a), 1.30 (dtd,  $J_{3a3e} = 13.0$  Hz,  $J_{3a4a} = J_{3a2} = 12.0$  Hz,  $J_{3a4e} = 4.0$  Hz, 2H, H3a).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.83 (dddd,  $J_{23a} = 13.0$  Hz,  $J_{27} = 6.5$  Hz,  $J_{27'} = 4.5$  Hz,  $J_{23e} = 2.5$  Hz, 2H, H2), 3.59 (dd,  $J_{77'} = 11.5$  Hz,  $J_{72} = 6.5$  Hz, 2H, H7), 3.56 (dd,  $J_{77'} = 11.5$  Hz,  $J_{72} = 4.0$  Hz, 2H, H7'), 3.35 (se, 2H, OH), 1.93 (qt,  $J_{4a4e} = J_{4a3a} = J_{4a5a} = 13.0$  Hz,  $J_{4a3e} = J_{4a5e} = 4.0$  Hz, 2H, H4a), 1.56 (dm,  $J_{5e5a} = 13.0$  Hz, 2H, H5e), 1.36 (M, 4H, H4e, H3e), 1.26 (td,  $J_{5a5e} = J_{5a4a} = 13.0$  Hz,  $J_{5a4e} = 4.5$  Hz, 2H, H5a), 1.12 (dtd,  $J_{3a3e} = 13.0$  Hz,  $J_{3a4a} = J_{3a2} = 12.5$  Hz,  $J_{3a4e} = 4.0$  Hz, 2H, H3a).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 96.0 (C6), 69.7 (C2), 66.2 (C7), 35.2 (C5), 26.3 (C3), 18.2 (C4).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 96.1 (C6), 70.5 (C2), 66.5 (C7), 35.6 (C5), 27.1 (C3), 18.8 (C4).

## Cyclisation de 35



A une solution de 154 mg (0.51 mmoles) de (*S,S*)-**35** dans 8 mL de méthanol anhydre, sont ajoutés 385 mg (750 mg/mmol) d'amberlyst<sup>®</sup> 15. Après agitation du milieu réactionnel pendant 24 heures à 20°C puis filtration sur célite, le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt / cyclohexane, 9 : 1 → AcOEt / MeOH, 19 : 1). On obtient 100 mg (0.49 mmoles) de 3 composés cyclisés, séparés en deux fractions :

- la première (86 mg, 0.43 mmoles, Rdt : 85%) constituée d'un mélange 3 / 2 de (3*S*, 6*S*, 8*S*)-8-(hydroxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane-3-ol **40** et de (2*S*, 5*S*, 7*S*)-2,7-

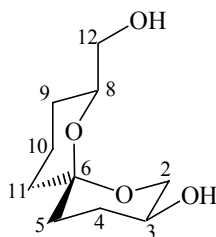


bis(hydroxyméthyl)-1,6-dioxaspiro[4.5]décane **41**, utilisée brute dans l'étape suivante de protection des groupements hydroxyles,

- la deuxième (14 mg, 0.07 mmoles) correspondant au (2*S*, 5*R*, 7*S*)-2,7-bis(hydroxyméthyl)-1,6-dioxaspiro[4.5]décane **42**.

**Rdt** : 97%

**(+)-(3*S*, 6*S*, 8*S*)-8-(Hydroxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-3-ol **40****



A une solution de 459 mg (0.68 mmoles) de (3*S*, 6*S*, 8*S*)-**43** dans 1 mL de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 1.63 mL (1.63 mmoles, 2.4 éq.) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt → AcOEt / MeOH, 97 : 3) pour conduire à 135 mg (0.67 mmoles) de (+)-(3*S*, 6*S*, 8*S*)-8-(hydroxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-3-ol **40**.

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, M = 202.3

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 99%

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (AcOEt)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 76.4 (c 1.26, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3400 (OH), 1228, 1176 (C-O-C-O-C), 1100, 1050 (C-OH).

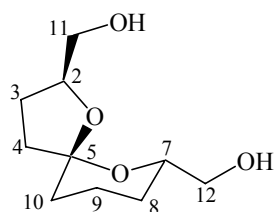
**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.76 (ddd, J<sub>2e2a</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2e3</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2e4e</sub> = 2.0 Hz, 1H, H2e), 3.71 (m, 1H, H8), 3.66 (tt, J<sub>32a</sub> = J<sub>34a</sub> = 10.0 Hz, J<sub>32e</sub> = J<sub>34e</sub> = 4.5 Hz, 1H, H3), 3.57 (t, J<sub>2a2e</sub> = J<sub>2a3</sub> = 10.0 Hz, 1H, H2a), 3.51 (dd, J<sub>12 12'</sub> = 11.5 Hz, J<sub>12 8</sub> = 6.5 Hz, 1H, H12), 3.48

(dd,  $J_{12',12} = 11.5$  Hz,  $J_{12',8} = 4.0$  Hz, 1H, H12'), 3.00 (se, 2H, OH), 2.00 (qd,  $J_{4a4e} = J_{4a3} = J_{4a5a} = 12.0$  Hz,  $J_{4a5e} = 4.5$  Hz, 1H, H4a), 1.88 (qt,  $J_{10a10e} = J_{10a9a} = J_{10a11a} = 13.0$  Hz,  $J_{10a9e} = J_{10a11e} = 4.0$  Hz, 1H, H10a), 1.77 (dm,  $J_{4e4a} = 12.0$  Hz, 1H, H4e), 1.65 (dt,  $J_{5e5a} = 13.0$  Hz,  $J_{5e4a} = J_{5e4e} = 4.0$  Hz, 1H, H5e), 1.51 (dm,  $J_{11e11a} = 13.0$  Hz, 1H, H11e), 1.37 (td,  $J_{5a5e} = J_{5a4a} = 13.0$  Hz,  $J_{5a4e} = 4.5$  Hz, 1H, H5a), 1.35 (m, 1H, H10e), 1.22 (td,  $J_{11a11e} = J_{11a10a} = 13.0$  Hz,  $J_{11a10e} = 4.5$  Hz, 1H, H11a), 1.20 (m, 1H, H9e), 1.05 (qd,  $J_{9a9e} = J_{9a8} = J_{9a10a} = 12.5$  Hz,  $J_{9a10e} = 4.0$  Hz, 1H, H9a).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 95.0 (C6), 71.0 (C8), 66.4 (C12), 66.3 (C3), 64.9 (C2), 35.2 (C5), 34.6 (C11), 28.3 (C4), 26.9 (C9), 19.0 (C10).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 225 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 100).

### (+)-(2*S*, 5*S*, 7*S*)-2,7-Bis(hydroxyméthyl)-1,6-dioxaspiro[4.5]décane **41**



A une solution de 316 mg (0.47 mmoles) de (2*S*, 5*S*, 7*S*)-**44** dans 1 mL de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 1.13 mL (1.13 mmoles, 2.4 éq.) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : AcOEt / cyclohexane, 7 : 3 → AcOEt / MeOH, 19 : 1) pour conduire à 71 mg (0.35 mmoles) de (+)-(2*S*, 5*S*, 7*S*)-2,7-bis(hydroxyméthyl)-1,6-dioxaspiro[4.5]décane **41**.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ,  $M = 202.3$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 75 %

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt / MeOH, 4/1)

**$[\alpha]_D^{25}$**  = + 70.9 (c 1.38,  $\text{CHCl}_3$ )

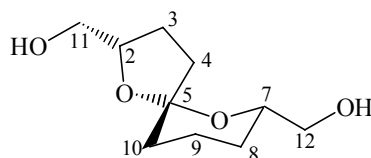
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3380 (OH), 1222 (C-O-C-O-C), 1043 (C-OH).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.17 (dtd,  $J_{23} = 8.0$  Hz,  $J_{23'} = J_{2\ 11'} = 5.5$  Hz,  $J_{2\ 11} = 3.0$  Hz, 1H, H2), 3.87 (ddt,  $J_{78a} = 12.0$  Hz,  $J_{7\ 12'} = 6.5$  Hz,  $J_{7\ 12} = J_{78e} = 3.0$  Hz, 1H, H7), 3.68 (dd,  $J_{11\ 11'} = 11.5$  Hz,  $J_{11\ 2} = 3.0$  Hz, 1H, H11), 3.54 (dd,  $J_{12\ 12'} = 11.5$  Hz,  $J_{12\ 7} = 3.0$  Hz, 1H, H12), 3.49 (dd,  $J_{11'\ 11} = 11.5$  Hz,  $J_{11'\ 2} = 6.0$  Hz, 1H, H11'), 3.45 (dd,  $J_{12'\ 12} = 11.5$  Hz,  $J_{12'\ 7} = 6.5$  Hz, 1H, H12'), 2.39 (se, 2H, OH), 2.05 (m, 1H, H3), 1.93 (m, 1H, H4), 1.84 (qt,  $J_{9a9e} = J_{9a8a} = J_{9a10a} = 13.0$  Hz,  $J_{9a8e} = J_{9a10e} = 4.0$  Hz, 1H, H9a), 1.75-1.63 (M, 5H, H3', H4', H9e, H10, H10'), 1.47 (dq,  $J_{8e8a} = 13.0$  Hz,  $J_{8e7} = J_{8e9a} = J_{8e9e} = 3.0$  Hz, 1H, H8e), 1.27 (qd,  $J_{8a8e} = J_{8a7} = J_{8a9a} = 13.0$  Hz,  $J_{8a9e} = 3.5$  Hz, 1H, H8a).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 106.6 (C5), 78.2 (C2), 71.0 (C7), 66.0 (C12), 64.7 (C11), 37.7 (C4), 32.9 (C10), 26.2 (C8), 25.3 (C3), 19.6 (C9).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 225 ([M + Na<sup>+</sup>], 100).

### (+)-(2*S*, 5*R*, 7*S*)-2,7-Bis(hydroxyméthyl)-1,6-dioxaspiro[4.5]décane **42**



C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, M = 202.3

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 14 %

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (AcOEt/MeOH, 9/1)

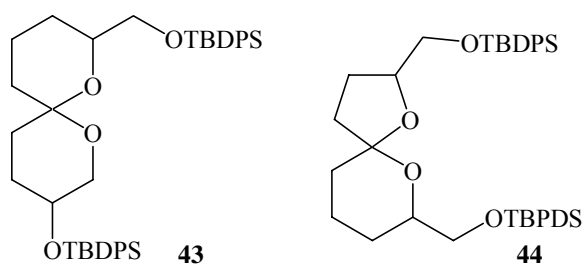
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 18.8 (c 0.34, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.36 (tt,  $J_{2\ 11'} = J_{23} = 7.5$  Hz,  $J_{2\ 11} = J_{23} = 2.5$  Hz, 1H, H2), 3.83 (dd,  $J_{11\ 11'} = 12.0$  Hz,  $J_{11\ 2} = 2.5$  Hz, 1H, H11), 3.70 (m, 1H, H7), 3.65 (se, 2H, OH), 3.62 (m, 2H, H12, H12'), 3.48 (dd, 1H,  $J_{11'\ 11} = 12.0$  Hz,  $J_{11'\ 2} = 8.0$  Hz, H11'), 2.40 (dd,  $J_{44'} = 13.0$  Hz,  $J_{43} = 8.0$  Hz, 1H, H4), 2.10 (m, 1H, H3), 1.90 (M, 2H, H10, H3'), 1.74 (m, 1H, H9), 1.62 (M, 2H, H9', H4'), 1.52 (M, 2H, H10', H8), 1.31 (m, 1H, H8').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 107.6 (C5), 81.2 (C2), 75.5 (C7), 65.9 (C12), 63.9 (C11), 34.0 (C10), 33.3 (C4), 26.1 (C8), 24.1 (C3), 21.1 (C9).

**SM** (IC+)  $m/z$  (%): 203 ([M + H]<sup>+</sup>, 100).

## Protection du mélange **40** / **41**

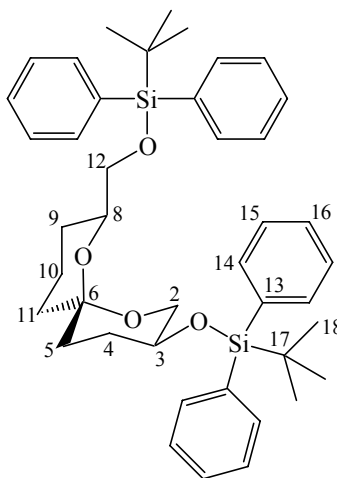


A une solution de 388 mg (1.92 mmoles) du mélange de produits **40** et **41** dans 5 mL de diméthylformamide, sont ajoutés 572 mg (8.45 mmoles, 4.4 éq.) d'imidazole puis, à 0°C, 1.10 mL (4.22 mmoles, 2.2 éq.) de *tert*-butyldiphénylchlorosilane. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 12 heures avant d'être dilué par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure d'ammonium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, les 2 composés sont séparés par chromatographie sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 49 : 1) pour conduire à:

- 375 mg (0.55 mmoles) de (+)-(2*S*, 5*S*, 7*S*)-2,7-bis[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy méthyl]-1,6-dioxaspiro[4.5]décane **44**,
- 585 mg (0.86 mmoles) de (+)-(3*S*, 6*S*, 8*S*)-3-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]-8-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **43**.

**Rdt** : 74 %

**(+)-(3*S*, 6*S*, 8*S*)-3-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxy]-8-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 43**



$C_{42}H_{54}O_4Si_2$ ,  $M = 678.0$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 45 %

$R_f = 0.32$  (pentane / éther, 19/1)

$[\alpha]_D^{25} = +26.7$  (c 0.06,  $CHCl_3$ )

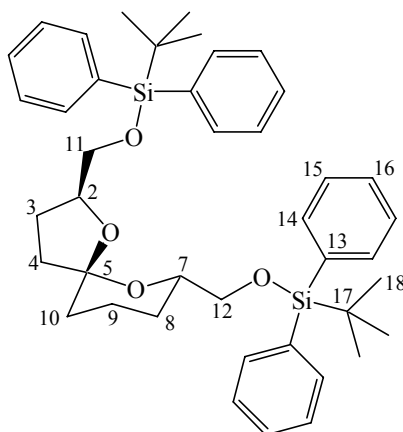
**IR** (film)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 1111 (C-O-Si)

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.83 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 2H, H14), 7.79 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 2H, H14'), 7.70 (m, 4H, H14''), 7.42 (M, 12H, H15, H16), 3.82 (m, 1H, H8), 3.79 (m, 1H, H3), 3.74 (dd,  $J_{12' 12} = 10.5$  Hz,  $J_{12' 8} = 6.5$  Hz, 1H, H12), 3.64 (dd,  $J_{12' 12} = 10.5$  Hz,  $J_{12' 8} = 4.5$  Hz, 1H, H12'), 3.63 (t,  $J_{2a2e} = J_{2a3} = 10.5$  Hz, 1H, H2a), 3.53 (ddd,  $J_{2e2a} = 10.5$  Hz,  $J_{2e3} = 5.0$  Hz,  $J_{2e4e} = 2.0$  Hz, 1H, H2e), 2.06 (m, 1H, H4), 1.81 (qt,  $J_{10a10e} = J_{10a9a} = J_{10a11a} = 13.0$  Hz,  $J_{10a9e} = J_{10a11e} = 4.5$  Hz, 1H, H10a), 1.69 (M, 2H, H4', H5), 1.59 (M, 2H, H9e, H10e), 1.49 (dm,  $J_{11e11a} = 13.0$  Hz, 1H, H11e), 1.38 (M, 2H, H5', H11a), 1.20 (m, 1H, H9a), 1.15 (s, 9H, H18), 1.08 (s, 9H, H18').

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 135.8 (C14), 135.7 (C14'), 134.3 (C13), 134.1 (C13'), 133.9 (C13''), 133.8 (C13'''), 129.6 (C16), 129.5 (C16), 127.6 (C15), 127.6 (C15'), 127.5 (C15''), 94.7 (C6), 70.4 (C8), 67.8 (C3), 67.4 (C12), 64.4 (C2), 34.8 (C5), 34.3 (C11), 28.4 (C4), 26.9 (C18), 26.9 (C9), 26.8 (C18'), 19.2 (C17), 19.1 (C17'), 18.6 (C10).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 701 ( $[M + Na]^+$ , 100).

**(+)-(2*S*, 5*S*, 7*S*)-2,7-Bis[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-1,6-dioxaspiro [4.5]décane 44**



$C_{42}H_{54}O_4Si_2$ ,  $M = 678.0$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 29 %

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (pentane / éther, 19/1)

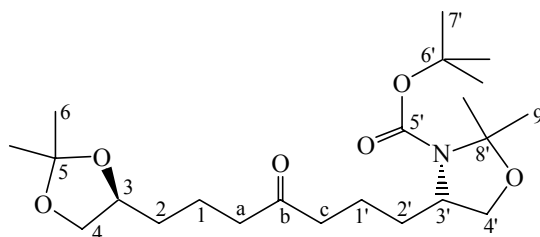
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 5.4 (c 0.13,  $CHCl_3$ )

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.76 (M, 8H, H14), 7.47-7.37 (M, 12H, H15, H16), 4.26 (dq,  $J_{23} = 8.0$  Hz,  $J_{23'} = J_{2\ 11} = J_{2\ 11'} = 4.0$  Hz, 1H, H2), 4.01 (dtd,  $J_{78a} = 11.5$  Hz,  $J_{7\ 12} = J_{7\ 12'} = 5.0$  Hz,  $J_{78e} = 2.5$  Hz, 1H, H7), 3.75 (dd,  $J_{11\ 11'} = 10.5$  Hz,  $J_{11\ 2} = 4.5$  Hz, 1H, H11), 3.73 (dd,  $J_{11'\ 11} = 10.5$  Hz,  $J_{11'\ 2} = 4.5$  Hz, 1H, H11'), 3.71 (dd,  $J_{12\ 12'} = 10.5$  Hz,  $J_{12\ 7} = 5.5$  Hz, 1H, H12), 3.61 (dd,  $J_{12'\ 12} = 10.5$  Hz,  $J_{12'\ 7} = 5.0$  Hz, 1H, H12'), 2.18 (dq,  $J_{33'} = 11.5$  Hz,  $J_{32} = J_{34} = J_{34'} = 8.0$  Hz, 1H, H3), 2.01-1.89 (M, 2H, H4, H9), 1.86 (ddd,  $J_{3'3} = 11.5$  Hz,  $J_{3'2} = 4.5$  Hz,  $J_{3'4} = 2.5$  Hz, 1H, H3'), 1.81-1.66 (M, 5H, H4', H8e, H9', H10, H10'), 1.27 (qd,  $J_{8a8e} = J_{8a7} = J_{8a9a} = 12.0$  Hz,  $J_{8a9e} = 4.5$  Hz, 1H, H8a), 1.10 (s, 18H, H18).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 135.7 (C14), 134.0 (C13), 133.8 (C13'), 129.5 (C16), 129.4 (C16'), 127.6 (C15), 127.5 (C15'), 106.4 (C5), 78.4 (C2), 71.1 (C7), 67.6 (C12), 66.3 (C11), 37.5 (C4), 33.1 (C10), 27.4 (C8), 26.8 (C18), 25.8 (C3), 20.0 (C9), 19.3 (C17).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 701 ( $[M + Na]^+$ , 100).

**(+)-{(4*S*)-2,2-Diméthyl-4-[7-((4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-oxoheptyl]oxazolidin-3-yl}carboxylate de *tert*-butyle **48****



A une solution de 529 mg (2.32 mmoles) de (*S*)-**32** dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, à -10°C, on ajoute goutte à goutte 1.74 mL (2.78 mmoles, 1.2 équ.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après agitation 1 heure 30 à -10°C, sont ajoutés, en une fois, une solution de 783 mg (2.20 mmoles, 0.95 équ.) de (*S*)-**2b** et de 1.12 mL (9.28 mmoles, 4 équ.) de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dans 4 mL de tétrahydrofurane. Après 15 min à -25°C, le milieu réactionnel est agité 24 heures à 20°C. La réaction est alors stoppée par ajout, à 0°C, d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut réactionnel, constitué d'hydrazones dialkylée **47**, monoalkylée **32** et de dérivé iodé **2b** est alors dissous dans 40 mL de dichlorométhane puis on ajoute 7.0 g (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 48 heures à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 7 : 3). On obtient alors 597 mg (1.44 mmoles) de (+)-{(4*S*)-2,2-diméthyl-4-[7-((4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-oxoheptyl]oxazolidin-3-yl}carboxylate de *tert*-butyle **48**.

C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>, M = 413.5

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 66 %

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (cyclohexane / AcOEt, 1/1)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 29.8 (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>)

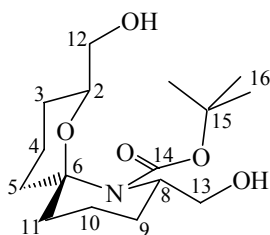
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 1720-1680 (CO, NCOO)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $60^\circ\text{C}$ )  $\delta$  (ppm) : 3.85 (tt,  $J_{34b} = J_{32} = 8.0$  Hz,  $J_{34a} = J_{32} = 6.0$  Hz, 1H, H3), 3.78 (dd,  $J_{44} = 8.0$  Hz,  $J_{4a3} = 6.0$  Hz, 1H, H4a), 3.70 (m, 1H, H3'), 3.66 (dd,  $J_{4'4'} = 8.5$  Hz,  $J_{4'3'} = 5.5$  Hz, 1H, H4'), 3.52 (dd,  $J_{4'4'} = 8.5$  Hz,  $J_{4'3'} = 2.0$  Hz, 1H, H4'), 3.32 (t,  $J_{44} = J_{4b3} = 8.0$  Hz, 1H, H4), 2.06 (t,  $J_{a1} = 6.5$  Hz, 2H, Ha), 2.05 (t,  $J_{c1'} = 7.0$  Hz, 2H, Hc), 1.70-1.40 (M, 7H, H1, H2, H1', H2'), 1.64 (se, 3H, H9'), 1.48 (se, 3H, H9'), 1.43 (s, 9H, H7'), 1.37 (s, 3H, H6), 1.30 (s, 3H, H6), 1.29 (m, 1H, H2).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $60^\circ\text{C}$ )  $\delta$  (ppm) : 208.0 (Cb), 152.2 ( $\text{C5}'$ ), 108.9 ( $\text{C5}$ ), 93.7 ( $\text{C8}'$ ), 79.3 ( $\text{C6}'$ ), 76.3 ( $\text{C3}$ ), 69.7 ( $\text{C4}$ ), 67.3 ( $\text{C4}'$ ), 57.7 ( $\text{C3}'$ ), 42.4 (Ca), 42.3 (Cc), 33.7 ( $\text{C2}'$ ), 33.5 ( $\text{C2}$ ), 28.6 ( $\text{C7}'$ ), 27.5 ( $\text{C9}'$ ), 27.3 ( $\text{C6}$ ), 26.0 ( $\text{C6}$ ), 20.6 ( $\text{C1}$ ,  $\text{C1}'$ ).

**SM (IC $^+$ )**  $m/z$  (%) : 414 ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 18), 314 (93), 256 (100), 242(42).

**(-)-[(2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-Bis(hydroxyméthyl)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undéc-7-yl]carboxylate de *tert*-butyle **50****



**Cyclisation de **48****

A une solution de 134 mg (0.32 mmoles) de (*S*, *S*)-**48** dans 5 mL de méthanol, on ajoute 2.5 mg (0.01 mmoles, 0.04 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à  $40^\circ\text{C}$  pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'éther et lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle, 7 : 3  $\rightarrow$  3 : 7) pour conduire à 60 mg (0.019 mmoles) de (-)-[(2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-bis(hydroxyméthyl)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undéc-7-yl]carboxylate de *tert*-butyle **50**.

**Rdt** : 59 %



### Déprotection de **53**

A une solution de 97 mg (0.175 mmoles) de (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**53** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à 20°C, 210 µL (0.21 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à 20 °C. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 3 : 2 → 2 : 3) pour conduire à 50 mg (0.159 mmoles) de (-)-[(2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-bis(hydroxyméthyl)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undéc-7-yl]carboxylate de *tert*-butyle **50**.

**Rdt** : 91 %

C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>, M = 315.4

**Aspect** : huile jaune

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (AcOEt)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 41.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 3300 (OH), 1690 (NCOO)

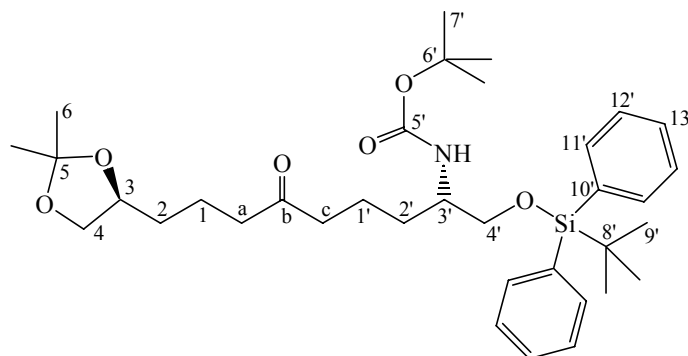
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.63 (d, J<sub>OH 8</sub> = 8.0 Hz, 1H, OH), 4.09 (m, 1H, H2), 3.69 (m, 1H, H8), 3.58 (ddd, J<sub>12 12'</sub> = 7.0 Hz, J<sub>12 2</sub> = 5.0 Hz, J<sub>12 3</sub> = 1.0 Hz, 1H, H12), 3.55 (t, J<sub>12' 12</sub> = J<sub>12' 2</sub> = 7.0 Hz, 1H, H12'), 3.48 (ddd, J<sub>13 13'</sub> = 11.0 Hz, J<sub>13 8</sub> = 6.0 Hz, J<sub>13 OH</sub> = 4.5 Hz, 1H, H13), 3.36 (dt, J<sub>13' 13</sub> = 11.0 Hz, J<sub>13' 8</sub> = J<sub>13' OH</sub> = 5.0 Hz, 1H, H13'), 2.61 (t, J<sub>OH 13</sub> = J<sub>OH 13'</sub> = 4.5 Hz, 1H, OH), 1.77 – 1.64 (M, 3H, H4, H11, H11'), 1.61 – 1.52 (M, 2H, H5, H10), 1.48 (M, 2H, H3a, H10'), 1.43 (m, 1H, H5'), 1.43 (s, 9H, H16), 1.35 (M, 2H, H4', H9), 1.22 (m, 1H, H9'), 0.98 (ddt, J<sub>3e3</sub> = 13.0 Hz, J<sub>3e4</sub> = 5.5 Hz, J<sub>3e2</sub> = J<sub>3e4'</sub> = 2.0 Hz, 1H, H3e).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) : 156.6 (C14), 108.8 (C6), 78.8 (C15), 74.7 (C2), 69.0 (C12), 65.7 (C13), 53.1 (C8), 37.8 (C11), 34.4 (C5), 31.8 (C9), 28.6 (C3), 28.5 (C16), 20.1 (C10), 17.3 (C4).

**SM** (ESI) m/z (%) : 354 ([M + K]<sup>+</sup>, 13), 338 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100), 282 (14), 238 (33), 216 (86).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 338.1943; observée : 338.1938.

**(-)-{(1*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-8-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxooctyl}carbamate de *tert*-butyle **52****



A une solution de 86 mg (0.38 mmoles) de (*S*)-**32** dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, à -25°C, on ajoute goutte à goutte 470 µL (0.75 mmoles, 2.0 éq.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après agitation 1 heure 30 à -10°C, sont ajoutés, en une fois, une solution de 200 mg (0.36 mmoles, 0.95 éq.) de (*S*)-**3b** et de 0.46 mL (3.8 mmoles, 10 éq.) de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dans 1 mL de tétrahydrofurane. Après 15 min à -10°C, le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C. La réaction est alors stoppée par ajout, à 0°C, d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 747 mg d'un mélange d'hydrazone dialkylée **51** et d'hydrazone monoalkylée **32** et de composé iodé **3b** de départ. Le brut réactionnel est alors dissous dans 5 mL de dichlorométhane puis on ajoute 1.0 g (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 68 heures à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 4 : 1). On obtient alors 89 mg (0.15 mmoles) de (-)-{(1*S*)-1-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-8-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxooctyl} carbamate de *tert*-butyle **52**.

C<sub>35</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 611.9

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 42 %

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (cyclohexane / AcOEt, 3/2)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 9.3 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3360 (NH), 1712 (CO + N-CO-O)

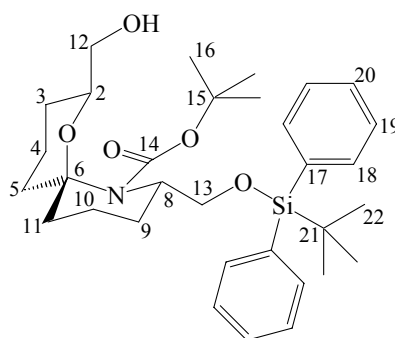
**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.62 (m, 4H, H11'), 7.39 (M, 6H, H12', H13'), 4.65 (d,  $J_{\text{NH } 3'} = 8.5$  Hz, 1H, NH), 4.04 (Q,  $J_{34} = J_{32} = 6.5$  Hz, 1H, H3), 4.02 (t,  $J_{44} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H4), 3.65 (M, 2H, H3', H4'), 3.57 (dd,  $J_{4'4''} = 9.0$  Hz,  $J_{4'3'} = 3.0$  Hz, 1H, H4'), 3.49 (t,  $J_{44} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H4), 2.42 (t,  $J_{a1} = 6.5$  Hz, 2H, Ha), 2.39 (m, 2H, Hc), 1.72-1.40 (M, 8H, H1, H2, H1', H2'), 1.43 (s, 9H, H7'), 1.39 (s, 3H, H6), 1.33 (s, 3H, H6), 1.05 (s, 9H, H9').

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 210.3 (Cb), 155.6 (C5'), 135.5 (C11'), 133.3 (C10'), 133.2 (C10'), 129.7 (C13'), 127.7 (C12'), 108.7 (C5), 79.4 (C6'), 75.7 (C3), 69.3 (C4), 65.6 (C4'), 51.4 (C3'), 42.3 (Ca), 42.3 (Cc), 32.9 (C2), 28.4 (C2'), 28.4 (C7'), 26.9 (C6), 26.8 (C9'), 25.7 (C6), 20.0 (C1'), 19.9 (C1), 19.3 (C8').

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 650 ([M + K]<sup>+</sup>, 17), 634 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100).

**SMHR** (ESI): masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 634.3540 ; observée : 634.3549.

**(-)-{(2*S*, 6*S*, 8*S*)-8-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-2-(hydroxyméthyl)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undéc-7-yl}carboxylate de *tert*-butyle **53****



A une solution de 88 mg (0.14 mmoles) de (*S*, *S*)-**52** dans 5 mL de méthanol, on ajoute 1 mg (0.005 mmoles, 0.04 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à 40°C pendant 1 heure 30. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'éther et lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 4 : 1) pour conduire à 76 mg (0.014 mmoles) de (-)-{(2*S*, 6*S*, 8*S*)-8-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-2-(hydroxyméthyl)-1-oxa-7-azaspiro[5.5]undéc-7-yl}carboxylate de *tert*-butyle **53**.

C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub>Si, M = 553.8

**Aspect** : cristaux blancs

**Rdt** : 98 %

**PF** = 69°C

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (cyclohexane / AcOEt 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 29.2 (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3450, 3360 (OH), 1712 (N-CO-O), 1240, 1170, 1110, 1017 (C-O, O-C-N)

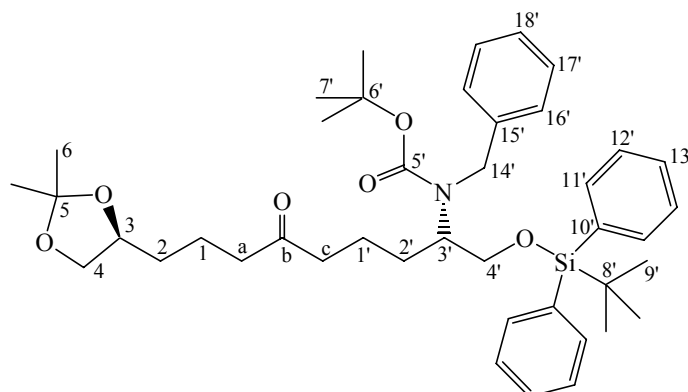
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.73 (m, 4H, H18), 7.23 (M, 6H, H19, H20), 4.47 (d, J<sub>OH-8</sub> = 9.0 Hz, 1H, OH), 4.08 (m, 1H, H2), 3.87 (m, 1H, H8), 3.59 (M, 2H, H12, H13), 3.55 (t, J<sub>12' 12</sub> = J<sub>12' 2</sub> = 6.5 Hz, 1H, H12'), 3.48 (dd, J<sub>13' 13</sub> = 10.0 Hz, J<sub>13' 8</sub> = 4.0 Hz, 1H, H13'), 1.81 – 1.66 (M, 3H, H4, H11, H11'), 1.63 – 1.53 (M, 3H, H3, H10, H10'), 1.49 (M, 2H, H5, H9), 1.46 (m, 1H, H5'), 1.46 (s, 9H, H16), 1.33 (M, 2H, H4', H9'), 1.12 (s, 9H, H22), 0.98 (m, 1H, H3').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 155.6 (C14), 136.0 (C18), 134.0 (C17), 133.9 (C17'), 130.0 (C20), 128.1 (C19), 108.8 (C6), 78.4 (C15), 74.7 (C2), 69.0 (C12), 66.3 (C13), 52.4 (C8), 37.9 (C11), 34.4 (C5), 32.3 (C9), 28.7 (C3), 28.6 (C16), 27.1 (C22), 20.1 (C10), 19.5 (C21), 17.3 (C4).

**SM** (ESI) m/z (%) : 592 ([M + K]<sup>+</sup>, 41), 576 ([M + Na]<sup>+</sup>, 100), 454 (19).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 576.3121; observée : 576.3134.

**(+)-Benzyl-{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-8-[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxooctyl}carbamate de *tert*-butyle 54**



A une solution de 35 mg (0.15 mmoles) de (S)-**32** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, à -10°C, on ajoute goutte à goutte 190  $\mu$ L (0.30 mmoles, 2.0 éq.) d'une solution 1.6 M de n-

butyllithium dans l'hexane. Après agitation 1 heure 30 à -10°C, sont ajoutés, en une fois, une solution de 93 mg (0.14 mmoles, 0.95 éq.) de (*S*)-**4b** et de 180 µL (1.52 mmoles, 10 éq.) de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dans 1 mL de tétrahydrofurane. Après 15 min à -10°C, le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C. La réaction est alors stoppée par ajout, à 0°C, d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut réactionnel est alors dissous dans 2 mL de dichlorométhane puis on ajoute 450 mg (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 48 heures à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 9 : 1) pour fournir 23 mg (0.03 mmoles) de (+)-benzyl- {(1*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-8-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxooctyl} carbamate de *tert*-butyle **54**.

C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 702.0

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 23 %

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (cyclohexane / AcOEt, 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 1.06 (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)

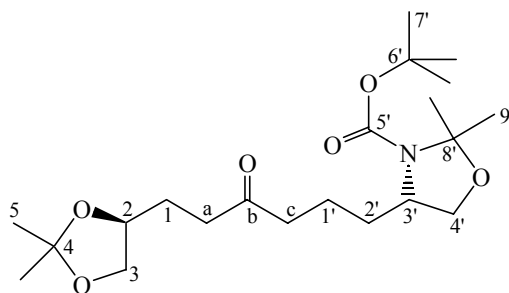
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 1710 (CO), 1692 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.60 (m, 4H, H11'), 7.39 (M, 6H, H12', H13'), 7.25 (M, 5H, H16', H17', H18'), 4.54 et 4.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H14'), 4.39 et 4.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H14'), 4.19 et 3.81 (m, 1H, H3'), 4.05 (m, 1H, H3), 4.02 (t, J<sub>44</sub> = J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, 1H, H4), 3.70-3.50 (M, 2H, H4'), 3.50 (t, J<sub>44</sub> = J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, 1H, H4), 2.43 (m, 2H, Ha), 2.16 (m, 2H, Hc), 1.72-1.40 (M, 8H, H1, H2, H1', H2'), 1.43 (s, 9H, H7'), 1.40 (s, 3H, H6), 1.35 (s, 3H, H6), 1.03 (s, 9H, H9').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 210.3 (Cb), 156.0 (C5'), 140.2 (C15'), 135.5 (C11'), 133.3 (C10'), 129.7 (C13'), 128.2 (C17'), 127.7 (C12'), 126.9 (C16'), 126.5 (C18'), 108.7 (C5), 79.6 (C6'), 75.8 (C3), 69.3 (C4), 65.1 (C4'), 64.7 (C14'), 57.3 (C3'), 42.3 (Ca, Cc), 33.0 (C2), 28.6 (C2'), 28.4 (C7'), 26.9 (C6), 26.9 (C9'), 25.7 (C6), 20.5 (C1'), 19.9 (C1), 19.2 (C8').

**SM** (ESI) m/z (%) : 724 ([M + Na]<sup>+</sup>, 77), 602 (63); 159 (100)

**(+)-{(4*S*)-2,2-Diméthyl-4-[6-((4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-oxohexyl]oxazolidin-3-yl}carboxylate de *tert*-butyle **56****



A une solution de 767 mg (3.58 mmoles) de (*S*)-**31** dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, à -10°C, on ajoute goutte à goutte 4.5 mL (7.16 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après agitation 1 heure 30 à -10°C, sont ajoutés, en une fois, une solution de 1.21 g (3.40 mmoles, 0.95 éq.) de (*S*)-**2b** et de 1.70 mL (14.32 mmoles, 4 éq.) de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dans 7 mL de tétrahydrofurane. Après 15 min à -10°C, le milieu réactionnel est agité 12 heures à 20°C. La réaction est alors stoppée par ajout, à 0°C, d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut réactionnel, composé d'un mélange d'hydrazone dialkylée **55** et des produits de départ **31** et **2b**, est alors dissous dans 60 mL de dichlorométhane puis on ajoute 10 g (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 48 heures à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 4 : 1). On obtient alors 475 mg (1.19 mmoles) de (+)-{(4*S*)-2,2-diméthyl-4-[6-((4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-oxohexyl]oxazolidin-3-yl}carboxylate de *tert*-butyle **56**.

C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>, M = 399.5

**Aspect** : liquide jaune

**Rdt** : 35 %

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (cyclohexane / AcOEt, 3/2)

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 18.3 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

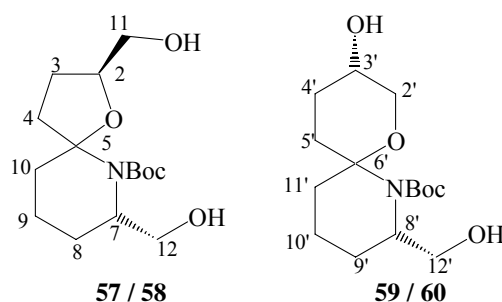
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 1720-1680 (CO, NCOO)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.01 (Q,  $J_{23} = J_{21} = 6.0$  Hz, 1H, H2), 4.00 (t,  $J_{33} = J_{32} = 6.5$  Hz, 1H, H3), 3.87 (dd,  $J_{4'4'} = 8.0$  Hz,  $J_{4'3'} = 6.0$  Hz, 1H, H4'), 3.80 (m, 1H, H3'), 3.68 (de,  $J_{4'4'} = 8.0$  Hz, 1H, H4'), 3.46 (t,  $J_{33} = J_{32} = 6.5$  Hz, 1H, H3), 2.47 (m, 2H, Hc), 2.41 (m, 2H, Ha), 1.80 (m, 1H, H1), 1.69 (m, 1H, H1'), 1.60-1.35 (M, 4H, H1, H1', H2'), 1.52 (se, 3H, H9'), 1.47 (se, 3H, H9'), 1.41 (s, 9H, H7'), 1.33 (s, 3H, H5), 1.27 (s, 3H, H5).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 209.7 (Cb, a), 209.3 (Cb, b), 152.1 (C5', a), 151.6 (C5', b), 108.7 (C4, a et b), 93.5 (C8', b), 93.0 (C8', a), 79.8 (C6', a), 79.3 (C6', b), 74.9 (C2, a et b), 69.0 (C3, a et b), 66.8 (C4', b), 66.5 (C4', a), 57.1 (C3', a), 57.0 (C3', b), 42.3 (Cc, a et b), 38.5 (Ca, a et b), 33.2 (C2', b), 32.2 (C2', a), 28.3 (C7', a et b), 27.4 (C9', a), 27.3 (C1, a et b), 26.8 (C5, a et b), 26.6 (C9', b), 25.5 (C5, a et b), 24.3 (C9', a), 23.0 (C9', b), 20.1 (C1', a et b).

**SM** (ESI)  $m/z$  (%) : 422 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 100); 412 (23); 242 (54); 141 (53).

## Cyclisation de **56**



A une solution de 228 mg (0.57 mmoles) de (*S, S*)-**56** dans 10 mL de méthanol, on ajoute 9 mg (0.05 mmoles, 0.08 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique. Le milieu réactionnel est agité 48 heures à 20°C. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'éther et lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : pentane / éther, 4 : 1) pour conduire à 108 mg (0.036 mmoles) d'un mélange 8 : 17 inséparable de 2,7-bis(hydroxyméthyl)-6-aza-1-oxaspiro[4.5]décanes **57 / 58** (en rapport 29/21) et de 3-hydroxy-8-(hydroxyméthyl)-7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécanes **59 / 60** (en rapport 29/21).

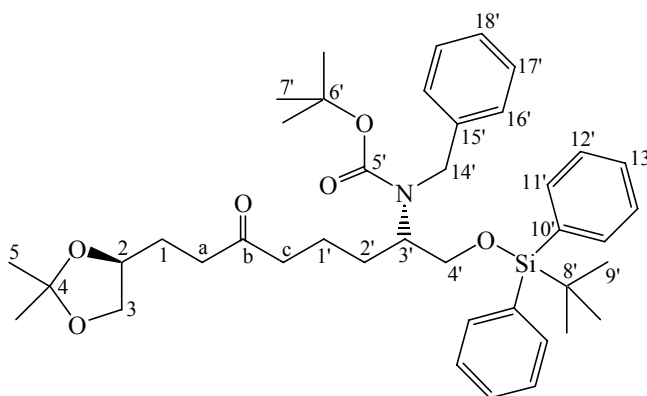
$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ,  $M = 301.4$

**Rdt** : 63 %

$R_f = 0.55, 0.50, 0.42, 0.17$  (AcOEt)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 155.1 et 155.0 (NCOO), 111.0 et 110.7 ( $\text{C6}'$ ), 100.2 et 98.9 ( $\text{C5}$ ), 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 78.4, 66.1 et 64.3 ( $\text{C2}$  et  $\text{C3}'$ ), 79.2, 65.6, 65.4, 65.3, 64.9, 64.2, 64.0 et 63.2 ( $\text{C11}$ ,  $\text{C12}$ ,  $\text{C2}'$ ,  $\text{C12}'$ ), 50.7, 50.3 et 49.1 ( $\text{C7}$  et  $\text{C8}'$ ), 40.8, 39.6, 38.6, 38.0, 37.9, 37.7, 36.4, 36.0, 35.6, 35.3, 33.8, 29.1, 25.9 et 25.6 ( $\text{C3}$ ,  $\text{C4}$ ,  $\text{C8}$ ,  $\text{C10}$ ,  $\text{C4}'$ ,  $\text{C5}'$ ,  $\text{C9}'$ ,  $\text{C11}'$ ), 28.4 et 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 19.9, 19.5, 18.9, 17.9 ( $\text{C9}$ ,  $\text{C10}'$ ).

**(-)-Benzyl-[(1*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-7-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxoheptyl}carbamate de *tert*-butyle 66**



A une solution de 212 mg (0.99 mmoles) de (*S*)-**31** dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $-10^\circ\text{C}$ , on ajoute goutte à goutte 1.25 mL (1.98 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après agitation 1 heure 30 à  $-10^\circ\text{C}$ , sont ajoutés, en une fois, une solution de 605 mg (0.94 mmoles, 0.95 éq.) de (*S*)-**4b** et de 480  $\mu\text{L}$  (3.96 mmoles, 4 éq.) de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone dans 2.5 mL de tétrahydrofurane. Après 15 min à  $-10^\circ\text{C}$ , le milieu réactionnel est agité 2 heures à  $20^\circ\text{C}$ . La réaction est alors stoppée par ajout, à  $0^\circ\text{C}$ , d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après dilution par de l'éther, la phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut réactionnel est alors dissous dans 10 mL de dichlorométhane puis on ajoute 3 g (3 g / mmole) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 48 heures à  $20^\circ\text{C}$  avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt, 4 : 1). On obtient alors 356 mg (0.52 mmoles) de (-)-benzyl-



{{(1*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-7-[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]-5-oxo heptyl} carbamate de *tert*-butyle **66**.

C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub>Si, M = 688.0

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 55 %

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (cyclohexane / AcOEt, 7/3)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 5.6 (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1710 (CO), 1692 (NCOO)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.60 (m, 4H, H11'), 7.39 (M, 6H, H12', H13'), 7.25 (M, 5H, H16', H17', H18'), 4.55 et 4.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H14'), 4.39 et 4.32 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H14'), 4.18 et 3.81 (m, 1H, H3'), 4.05 (m, 1H, H2), 4.02 (t, J<sub>33</sub> = J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 1H, H3), 3.70-3.50 (M, 2H, H4'), 3.51 (t, J<sub>33</sub> = J<sub>32</sub> = 6.5 Hz, 1H, H3), 2.43 (m, 2H, Ha), 2.14 (m, 2H, Hc), 1.82 (m, 1H, H1), 1.72 (m, 1H, H1'), 1.60-1.35 (M, 4H, H1, H1', H2'), 1.46 et 1.36 (s, 9H, H7'), 1.40 (s, 3H, H5), 1.34 (s, 3H, H5), 1.04 (s, 9H, H9').

**RMN <sup>13</sup>C** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b : 209.9 (Cb, a), 209.6 (Cb, b), 156.4 (C5', b), 156.0 (C5', a), 140.2 (C15', a), 139.6 (C15', b), 135.5 (C11', a et b), 133.3 (C10', a et b), 129.6 (C13', a et b), 128.3 (C17', b), 128.1 (C17', a), 127.8 (C16', b), 127.6 (C12', a et b), 126.9 (C16', a), 126.8 (C18', b), 126.5 (C18', a), 108.8 (C4, a et b), 79.8 (C6', b), 79.6 (C6', a), 75.0 (C2, a et b), 69.2 (C3, a et b), 65.0 (C4', b), 64.7 (C4', a), 58.8 (C3', b), 57.4 (C3', a), 42.3 (Cc, a et b), 38.5 (Ca, a et b), 29.3 (C2', b), 28.6 (C2', a), 28.4 (C7', b), 28.3 (C7', a), 27.4 (C9', a), 27.3 (C1, a et b), 26.9 (C5, a et b), 26.8 (C9', a et b), 25.5 (C5, a et b), 20.5 (C1', a et b), 19.1 (C8', a et b).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour [M + Na]<sup>+</sup> : 710.3853; observée : 710.3838.

## ANNEXE : Tests biologiques

Nous avons évalué la cytotoxicité d'un certain nombre de nos composés bicycliques tels que les spiroacétals **39**, et son dérivé disilylé **40**, **41**, **43** et **44**, les spiroaminoacétals **50**, **53** et les cétones **66** et **56** (test réalisés par le service de ciblotheque cellulaire de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles).

Le pourcentage d'inhibition a été déterminé à une concentration de  $10^{-5}$ M sur les lignées cellulaires suivantes :

- KB (carcinome buccal),
- HL 60 et K562 (lymphoblastomes)
- OV3 (cancer ovarien)
- SF268 (glioblastome)
- A549 (cancer pulmonaire)
- MCF7R et MCF7 (cancer mammaire)
- PC3 (cancer de la prostate)
- HT29, HCT15 et HCT 116 (cancer du colon)

Nous constatons que :

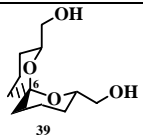
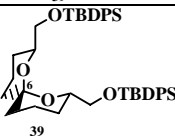
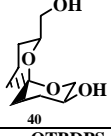
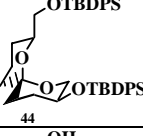
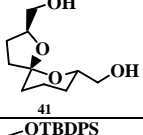
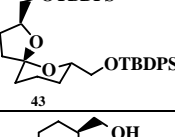
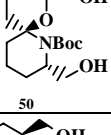
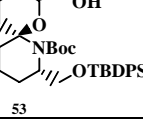
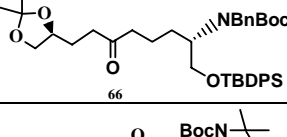
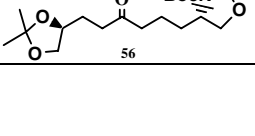
- les résultats sont très intéressants pour les composés **43** et **53**.
- les composés présentant des bras hydroxyméthyles libres sont peu actifs, vraisemblablement du fait de leur forte polarité.
- la présence de groupements TBDPS sur les bras accroît l'activité des composés.
- le motif dioxaspiro[4.5]décane donne un meilleur résultat que son homologue supérieur.

Il est difficile pour l'instant de conclure sur l'impact apporté par la nature du spirohétérocycle (spiroacétal *versus* spiroaminoacétal), d'autres études complémentaires devront être réalisées.

Ces résultats encourageants nous incitent à élargir la nature des groupements protecteurs des alcools terminaux. En effet, d'après les données de la littérature, la présence de groupements aromatiques tels que des benzyles ou des pyrimidines devraient accroître l'activité. Des substituants méthyle ou benzyle devraient être incorporés dans les cycles puisque des substrats de ce type sont connus comme agent d'apoptose (cf introduction générale)

Enfin, la transformation des alcools terminaux en amine doit être envisagée : elle permettrait leur élongation sous forme de divers bras peptidiques.

Les pourcentages d'inhibition de la croissance cellulaire obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

	KB	HL60	K562	OV3	SF268	A549	MCF7R	MCF7	PC3	HT29	HCT15	HCT116
 39	20	3	25									
 39	14	28										
 40	10	5	24									
 44	2	11										
 41	13	7	27									
 43	<b>55</b>	<b>78</b>	<b>77</b>	45	<b>76</b>	<b>50</b>	42	<b>64</b>	26	<b>55</b>	43	35
 50	1	0	2									
 53	<b>31</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	7	21	0	1	31	0	18	13	<b>44</b>
 66	21	28	40	3	30	1	9	19	0	23	20	12
 56	26	16										

## RESUME

De nombreux composés naturels bioactifs incluent dans leur squelette complexe un motif spiroacétalique. Des spiroacétals modèles avec une activité antitumorale ont été décrits. La présence d'un atome d'azote peut amplifier cette activité, nous avons donc étudié la classe originale des spiroaminoacétals.

Nous avons mis au point une synthèse énantiosélective de spirohétérocycles qui module : la taille des cycles et leur structure azotée ou oxygénée. Notre stratégie utilise une étape-clé d'alkylation itérative de l'acétone diméthylhydrazone « one-pot » par des synthons iodés polyfonctionnalisés, suivie d'une déprotection-spirocyclisation. Son efficacité a été illustrée par la synthèse des 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, 1,7-dioxaspiro [5.5]undécan-3-ol, 1,6-dioxaspiro[4.5]décanes et 7-aza-1-oxaspiro[5.5] undécane. Les séries 6-aza-1-oxaspiro [4.5]décane et 7-aza-1-oxaspiro [5.4]décane ont été explorées.

Les analyses structurales (RMN, modélisation moléculaire) ainsi que les premiers tests biologiques (cellules cancéreuses) sont présentés.

### Mots clés :

Synthèse asymétrique, spiroacétal, spiroaminoacétal, spirocyclisation, hydrazone, alkylation, analyse structurale, analyse conformationnelle.

## ABSTRACT

Many bioactive natural products contain a spiroketal moiety in their complex structure. Recently, simplified spiroketals with antitumoral activity were described. Incorporation of a nitrogen atom can enhance the bioactivity, so we focused on the original class of spiroaminoketals.

We have developed an enantioselective synthesis of spiroheterocycles allowing to vary the ring-size and the heteroatoms nature. Our strategy lies on an iterative one-pot alkylation key-step of acetone dimethylhydrazone with polyfunctionalised iodo synthons, followed by a deprotection-spirocyclisation process. Its efficiency has been illustrated by the synthesis of 1,7-dioxaspiro[5.5]undecane, 1,7-dioxaspiro [5.5]undecan-3-ol, 1,6-dioxaspiro[4.5]decane and 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undecane. We have also explored 6-aza-1-oxaspiro[4.5]decane and 7-aza-1-oxaspiro[5.4]decane series.

The structural and conformational analysis (NMR and molecular modeling) and the first biological results on various cancer cells are given.

### **Key words :**

Asymmetrical synthesis, spiroketal, spiroaminoketal, spirocyclisation, hydrazone, alkylation, structural analysis, conformational analysis.